

Contribution à l'étude du traitement des infections Oto-rhino-laryngologiques par administration nasale d'antigènes bactériens solubles

Travail de la Clinique
d'Oto-rhino-laryngologie et d'audiophonologie de Lyon
Hôpital Edouard-Herriot
(Pr MOUNIER-KUHN)
et du Service d'Immunologie de l'Institut Pasteur de Lyon
(M. CARRAZ)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 Octobre 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

DOUCET-BON Jacques

né le 17 Octobre 1939 à VOIRON (Isère)

Imprimerie EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure, LYON

— 1966 —

**Contribution à l'étude du traitement des infections
Oto-rhino-laryngologiques par administration nasale
d'antigènes bactériens solubles**

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens Honoraires : M. J. LÉPINE, Membre de l'Institut. - M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.

Doyen : M. J.-F. CIER. Assesseurs : MM. M. LEVRAT, J. DORCHE.

Conseiller Administratif : M. H. PRUVOST.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME, WERTHEMEIMER, SARROUY.

MM.

PROFESSEURS

CIBERT
PONTHUS P.
(détaché à Beyrouth)
CHAMBON M.

PAUPERT-RAVAULT F.
FROMENT R.

CROIZAT P.
MALLET-GUY P.
REVOL L.
PIGEAUD H.
BOURRET J.
LEVRAT M.
SOHIER R.
NETIEN G.
BERTRAND P.
BADINAND A.

DREVON B.

ROCHE L.

COUDERT J.

MOUNIER-KUHN P.

PAUFIQUE L.
THIERS H.

BRUN J.

CREYSSEL J.

DARGENT M.
BERGER M. (1)

GUICHARD A.
GIRARD P.

GIRARD M.
LATARJET M.
PEYCELON R.
VACHON A.
GALY P.

PAPILLON J.
JEUNE M.

Clinique urologique
Physique Biologique

Chimie Organique et Toxi-
cologie.
Clinique médicale B.
Clinique et Prophylaxie car-
dio-vasculaires.

Clinique médicale C.
Clinique chirurgicale A.
Pharmacie galénique.
Clinique obstétricale.
Médecine du Travail.
Clinique médicale A.
Bactériologie.
Botanique et cryptogamie.
Clinique chirurgicale C.
Chimie analytique pharma-
ceutique.

Pharmacie chimique et Phar-
macologie.
Médecine légale et Déon-
tologie.

Parasitologie et Pathologie
exotique.
Clinique d'Oto-Rhino-Laryn-
gologie et d'Audiophonolo-
gie.

Clinique Ophtalmologique.
Clinique de Dermatologie,
Syphiligraphie et Aller-
gologie.

Clinique de Pneumophtisio-
logie.
Clinique chirurgicale ortho-
pédique et traumatologique
Clinique carcinologique.
Physique nucléaire appliquée
à la Médecine.

Anatomie pathologique.
Pathologie générale et expé-
rimentale.

Clinique médicale D.
Anatomie.
Clinique chirurgicale B.
Pathologie médicale.
Physio-pathologie des voies
respiratoires.

Radiologie.
Clinique médicale infantile
et Hygiène du 1^{er} âge

GONIN A.
MONNET P.
CHATONNET J.
GUINET P.
COLLET H. (1)

TRILLAT A.

FREIDEL Ch.
MARION J.

DORCHE J.

MANSUY L. (1)
REVOL L. (1)
LECUIRE J. (1)
DUMONT L.-P.
LIARAS H. (1)

PERROT L.
CIER J.-F.
PERRIN J.

GOINARD P. (1)

MICHAUD P.

PONT M. (1)
TRAEGER J. (1)

MATHIEU J.
FAUCON G.

BERTOYE A.

VIGNON G.

VINCENT D.
CIER A.
COLOBERT L.

X....

X....

X....

X....

Thérapeutique.
Clinique médicale infantile B.
Physiologie B.
Clinique endocrinologique.
Chimie générale et pharma-
ceutique.
Clinique de Chirurgie ortho-
pédique.
Clinique stomatologique.
Clinique de Chirurgie et
d'Orthopédie infantiles.
Matière médicale et Légis-
lation pharmaceutique.
Neurochirurgie.
Hématologie.
Neurochirurgie.
Histologie et Embryologie.
Clinique chirurgicale propé-
deutique.

Chimie.
Physiologie A.
Thérapeutique chirurgicale et
Chirurgie opératoire.
Clinique thérapeutique chi-
rurgicale et chirurgie expé-
rimentale.
Clinique de Chirurgie car-
diaque.
Médecine générale.
Pathologie métabolique et
rénale.

Clinique gynécologique.
Biologie médicale et Phar-
macodynamie.
Clinique des maladies infec-
tieuses.

Hydrologie thérapeutique,
climatologie et Ecologie
sociale

Biochimie appliquée.
Pharmacodynamie.
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Clinique Neuro-psychiatrique
et d'Hygiène mentale.
Physiologie et Pathologie
obstétricales.
Hygiène et Action sanitaire
et sociale.

(1) Professeurs à titre personnel.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN
FEROLDI
MORET
ODDOUX
DE SOLLIERS

Parasitologie.
Anatomie pathologique.
Physique biologique.
Botanique et cryptogamie.
Chimie analytique.

DESPIERRES
GARIN
TOLOT
THIVOLET
MALLEIN

Médecine générale.
Parasitologie.
Médecine du Travail.
Hygiène.
Chimie analytique.

(Suite page 4)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1966

N° 154

Contribution à l'étude du traitement des infections Oto-rhino-laryngologiques par administration nasale d'antigènes bactériens solubles

Travail de la Clinique
d'Oto-rhino-laryngologie et d'audiophonologie de Lyon
Hôpital Edouard-Herriot
(Pr MOUNIER-KUHN)
et du Service d'Immunologie de l'Institut Pasteur de Lyon
(M. CARRAZ)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
et soutenue publiquement le 26 Octobre 1966
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

DOUCET-BON Jacques

né le 17 Octobre 1939 à VOIRON (Isère)

Imprimerie EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure, LYON

— 1966 —



MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

CREYSSSEL R.
PINET
GUYOTAT
DESCOTES
JOUVET
PEYRIN
TOMMASI
BUFFARD
LEJEUNE

DE MOURGUES Fr.
NAUSSAC
REBOUILLAT
ROMAGNY
DELAHAYE
DELEUZE
GIRAUD

MICHEL
FRANCOIS
MICHOUlier
COLOMB
LAMBERT
FRIES
GILLY
ROBERT
BOUCHET
BETHENOD
GERMAIN

KALB
LARBRE
SOUSTELLE
VIALA
VINCENT

GIROD
GRAS
COLIN
BERTRAND
MARET

Chimie biologique.
Electro-radiologie.
Neuro-psychiatrie.
Chirurgie générale.
Pathologie expérimentale.
Physique biologique.
Anatomie pathologique.
Electro-radiologie.
Médecine générale et thérapeutique.
Stomatologie.
Maladies infectieuses.
Chirurgie générale.
Pédiatrie.
Médecine générale.
Anesthésiologie.
Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.
Anesthésiologie.
Pédiatrie et Puériculture.
Chirurgie générale.
Dermatologie.
Médecine générale.
Médecine générale.
Pédiatrie.
Médecine générale.
Anatomie.
Pédiatrie.
Immunologie, sérologie, hématologie.
Pneumo-phthisiologie.
Pédiatrie.
Chirurgie générale.
Médecine générale.
Bactériologie, parasitologie, virologie.
Histologie et embryologie.
Chimie biologique.
Médecine générale.
Chimie biologique.
Chirurgie générale.

VIALIER-RAYNARD
CHOLLAT
FLEURETTE
FLANDROIS
MOREL
TERMET

FREDERICH
DAUDET
BRUNE

LOMBARD-PLATET
BOUVIER
FREYCON
LAPRAS
PELLET
DUQUESNEL
DEJOUR
MOULIN
PERRIN-FAYOLLE
PALIARD

MORGON
PAUPERT-RAVAULT M.
MOTIN
PASQUIER

VAUZELLE
CZYBA
CABANAC
TOURAINÉ
BEL

CHARVET
MAYER
SISTERON

BRAILLON

VILLIERS
LOUISOT

Bactériologie.
Electro-radiologie.
Bactériologie.
Physiologie.
Hématologie.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.
Pharmacologie
Chirurgie infantile.
Médecine générale et Thérapeutique.
Chirurgie générale.
Rhumatologie.
Pédiatrie.
Neuro-chirurgie.
Physiologie.
Electro-radiologie.
Orthopédie et Traumatologie.
Dermato-Vénérologie.
Pneumo-phthisiologie.
Médecine générale et Thérapeutique.
O. R. L.
Ophtalmologie.
Anesthésiologie.
Médecine générale et Thérapeutique.
Anatomie pathologique.
Histologie et Embryologie.
Physiologie.
Pneumo-phthisiologie.
Médecine générale et Thérapeutique.
Gynécologie obstétrique.
Cancérologie.
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.
Anatomie et Chirurgie générale.
Chirurgie générale.
Chimie biologique.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

FAVRE-GILLY
RIFFAT

Hématologie.
Hygiène.

ROLLET
BIZOLLON

Pharmacie galénique.
Physique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MARION Pierre
BONAMOUR
FRANCILLON
NOTTER
DE MOURGUES G.
DUMONT Martial
SCHOTT
DEVIC
SAUBIER
DURAND
HUGONNIER
ALLÈGRE

Chirurgie générale.
Ophtalmologie.
Chirurgie générale.
Gynécologie obstétricale.
Chirurgie générale.
Obstétrique.
Neuro-Psychiatrie.
Médecine générale.
Chirurgie générale.
Urologie.
Ophtalmologie.
Neuro-chirurgie.

GARDE
FAYSSE
GAILLARD
PERRIN André
NORMAND
MOUNIER-KUHN Alain
MORNEX
CHASSARD
GARMIER
DUMAS
SCHNEPP
NOEL

Médecine générale.
Orthopédie.
Oto-rhino-laryngologiste.
Médecine générale.
Médecine générale.
Chirurgie générale.
Médecine générale.
Electro-radiologie.
Obstétrique.
Stomatologie.
Orthopédie.
Médecine générale.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. MOUNIER-KUHN.

Assesseurs : MM. BERTOYE A., GAILLARD, VINCENT D.

A MA FEMME ET MA FILLE

Avec toute ma tendresse.

A MES PARENTS

Qui m'ont montré un chemin difficile avec
conscience et honneur.

A MES FRERES ET SŒURS

Petit témoignage de mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

Qu'ils reçoivent ici l'assurance de mes
sentiments filiaux.

A TOUS MES AMIS

Avec qui nous avons traversé les épreuves
communes des examens et des concours et
particulièrement à Luc SAUTRE, apôtre de la
Médecine de campagne.

AU PRESIDENT DE NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUNIER-KUHN

*Professeur d'Oto-rhino-laryngologie et d'audiophonologie
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Lyon*

Qui nous a honoré en nous acceptant comme
Externe dans son service et en nous laissant
effectuer ce modeste travail. Ses qualités de
Chef incontesté, ses connaissances étendues et
sa conscience rigoureuse sont pour nous un
exemple.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552623_0057

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

*Professeur de clinique des maladies infectieuses
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
Médecin des Hôpitaux
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur de Lyon*

Nous le remercions bien vivement pour les conseils judicieux qu'il nous a prodigués et pour la bienveillance qu'il veut nous témoigner en acceptant de nous juger.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DANIEL VINCENT

*Professeur de biochimie appliquée,
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon*

Les critiques qu'il a pu nous faire nous ont été très utiles et ont permis de clarifier ce travail. Qu'il veuille bien trouver dans cette modeste expérimentation un gage de l'affection de son neveu.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GAILLARD

*Agrégé d'Oto-rhino-laryngologie
de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux*

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail. Pendant un semestre d'externat, il nous a montré avec enthousiasme les difficultés de l'Oto-rhino-laryngologie.

A MONSIEUR M. CARRAZ

Chef de Service à l'Institut Pasteur de Lyon
Chef de Travaux Pratiques
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Il a bien voulu nous inspirer et nous diriger complètement pour ce travail. Qu'il soit remercié et trouve ici notre profonde reconnaissance, car sans ses directives très précises nous n'aurions pu terminer la rédaction de cette thèse.

AU DOCTEUR J. FONTVIEILLE

Chef de Clinique Oto-rhino-laryngologique
à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

En qui nous admirons sa compétence professionnelle et ses qualités humaines.

A MADAME M. MANCHET

Assistante au Service d'Immunologie de l'Institut Pasteur de Lyon

Qui nous a aidé pratiquement et conseillé dans la réalisation des réactions sérologiques.

AU DOCTEUR D. YAVORDIOS

Chef du Service de Microbiologie des Laboratoires Sarbach

Qui a participé à notre travail expérimental
et nous a aidé de ses conseils.

AU DOCTEUR A. BUATOIS

Qui a stimulé et coordonné la réalisation
matérielle des travaux.

A F. DAUVILLAIRE

A tout le Personnel du Service d'Immunologie
de l'Institut Pasteur de Lyon, et particulièrement à

MADAME M. NAZ

MADemoiselle M. C. BREDY

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYSSEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR REVOL

MONSIEUR LE DOCTEUR LARBRE,
Maître de conférences Agrégé

MONSIEUR LE DOCTEUR VIALA,
Maître de conférences Agrégé

MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINE,
Maître de conférences Agrégé

MONSIEUR LE DOCTEUR FAVRE-GILLY,
Maître de conférences Agrégé

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE MOURGUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHNEPP

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMIN,
Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR CHASSAGNON,
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR REBATTU,
Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR BRAILLON,
Maître de conférences Agrégé

MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOIS,
Assistant des Hôpitaux

Qu'ils soient ici remerciés de l'enseignement
pratique qu'ils nous ont dispensé tout au long
de nos semestres d'externat

PLAN

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

DEUXIEME PARTIE

ETUDE IMMUNOLOGIQUE EXPERIMENTALE

CHAPITRE PREMIER : *Matériel expérimental*

CHAPITRE II : *Techniques d'appréciation de l'activité immunologique des antigènes bactériens solubles.*

- A) Techniques d'étude :
 - a) technique d'agglutination ;
 - b) technique d'héماغglutination ;
 - c) technique de déviation du complément.
- B) Choix des espèces animales :
 - a) lapin ;
 - b) souris ;
 - c) homme.

CHAPITRE III : *Résultats de l'expérimentation immunologique.*

- A) Appréciation du taux d'anticorps sériques.
 - a) Chez le lapin.
 - b) Chez l'homme.

- B) Appréciation de la protection de la souris au cours d'une infection expérimentale.
- C) Appréciation de la stimulation de la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial, chez la souris.

TROISIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER : *Modalités de l'expérimentation clinique.*

A) Choix des sujets.

B) Matériel expérimental et mode d'administration.

CHAPITRE II : *Etude analytique des observations cliniques et des résultats expérimentaux.*

CHAPITRE III : *Discussion de l'étude clinique.*

CHAPITRE IV : *Etudes cliniques statistiques complémentaires.*

CHAPITRE V : *Conclusions générales aux études cliniques.*

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

Au cours de l'ère Pasteurienne la notion de contagion anciennement connue a été rapprochée de la notion d'agresseurs, identifiés alors aux microorganismes figurés. Parmi ces derniers si les bactéries furent les premiers éléments identifiés et cultivés, les virus furent également pressentis.

Précédée par les travaux de JENNER sur la variole (1768 à 1796), l'Immunologie voit rapidement le jour avec les travaux de PASTEUR sur le choléra des poules, la maladie charbonneuse du mouton, le rouget du porc et la rage chez l'homme (1880). Mais c'est surtout au début du XX^e siècle que Ch. NICOLLE montre le polymorphisme des affections microbiennes et virales, le rôle de l'environnement, les multiples formes d'infection (porteurs de germes, infections inapparentes, etc.). Il fut un des premiers à considérer le problème de l'infection sous trois aspects :

- Un agresseur
- Un hôte
- Un environnement

Le but de notre étude est d'essayer de montrer l'efficacité d'un moyen tendant à stimuler la réaction de défense d'un hôte par rapport à ses agresseurs infectieux des voies oto-rhino-pharyngées.

Dans le cas des infections oto-rhino-pharyngées qui rentrent dans le cadre des maladies dites « ouvertes », les revêtements muqueux représentent des éléments de défense de l'organisme, éléments efficaces mais fragiles. La nature des espèces microbiennes dites saprophytes colonisant ces revêtements muqueux et la notion d'équilibre de ces flores furent successivement envisagées. Il est pratiquement admis que ces germes bloquent par leur multiplication et par leurs sécrétions l'implantation d'espèces pathogènes. Mais il y a seulement peu de temps que R. DUBOS a pu implanter chez des enfants au niveau des fosses nasales certains Staphylocoques non pathogènes qui sont devenus « résidents » et ont éliminé progressivement les Staphylocoques pathogènes présents. On a donné le nom d'interférence bactérienne à ce phénomène par analogie avec le phénomène d'interférence virale. EYQUEM nous signale les hypothèses émises sur les causes

exactes de la symbiose, bactéries résidentes et hôte. Des processus immunologiques semblent intervenir. On suppose en effet que les substances antigéniques provenant de la dégradation des souches résidentes réalisent un état de paralysie immunitaire vis-à-vis de ces souches. Par contre, la production locale d'anticorps limiterait l'implantation des bactéries possédant des antigènes de structure voisine.

Si l'on tient compte de ces nouvelles données concernant la défense immunitaire de surface, on conçoit que des thérapeutiques locales non adaptées ou traumatisantes (par exemple thérapeutiques antibiotiques inconsidérées qui détruisent cet équilibre biologique de surface) puissent favoriser ultérieurement l'implantation et la pénétration de germes infectieux.

On conçoit également que des thérapeutiques immunitaires appliquées localement qui font appel à la fois aux mécanismes de défense spécifique (production d'anticorps, interférence bactérienne) ou non spécifique (stimulation phagocytaire) puissent s'avérer efficaces dans le traitement de ces infections.

Les thérapeutiques immunitaires locales par voie nasale, pharyngée, ou trachéo-bronchopulmonaire paraissent être particulièrement intéressantes. Cependant la réalisation pratique de ces thérapeutiques fut longtemps retardée. En effet, de telles réalisations se heurtèrent, d'une part à nos concepts de la pénétration transmuqueuse d'antigènes complexes et à nos concepts de la synthèse locale d'anticorps dont les preuves n'étaient pas certaines, d'autre part à la réalisation technique de préparations antigéniques dont la dispersion particulière devait être assurée.

Si l'administration par voie nasale d'antigènes microbiens fut préconisée depuis longtemps, les données scientifiques concernant la pénétration de tels antigènes par les voies respiratoires supérieures semblent avoir été précisées à l'occasion de l'application à la vaccination des procédés aérosols.

Les premières études furent effectuées à partir d'antigènes viraux administrés par voie aérosol à des animaux. C'est ainsi que dès 1950 une immunisation active fut constatée chez le poulet après vaccination

aérosol au moyen de virus vivants de la maladie de Newcastle, (travaux de DOLL E.R., WALLACE M.G., MC COLLON, JOHNSON E.P. et GROSS W.B., VITRÉ J.L., etc.).

Les premières expérimentations sur l'homme de vaccinations par aérosols sont assez récentes. Des études importantes sur des collectivités furent effectuées principalement en U.R.S.S. et aux Etats-Unis. Les antigènes vaccinaux préconisés furent de nature très diverse (bactériens ou viraux).

ALEKSANDROV et ses collaborateurs étudient l'administration par voie aérosol des vaccins bactériens desséchés suivants : (*anticharbonneux, antipesteux, méliococcique* (B 19) *tularémique*). Il étudia également l'administration d'anatoxine diphtérique. Il faut également citer les travaux de MUROMTSEV qui étudie l'anatoxine diphtérique et le vaccin anticoquelucheux ; EFREMOVA un vaccin contre la fièvre typhoïde ; TITARENKO un vaccin anatoxine staphylococcique associé à l'anatoxine tétanique ; COHEN et MIDDELBROOK le vaccin B.C.G.

En ce qui concerne l'application d'un tel procédé aux vaccins viraux il faut citer les travaux de OKUNO, de LEE G.C. sur un vaccin contre la rougeole.

FONTANGES nous a précisé les conditions de ces vaccinations de masse par aérosols et l'avenir de tels procédés. Il souligne l'importance de la préparation des antigènes vaccinaux et de leur dispersion. La plupart des expérimentateurs ont opéré avec des vaccins secs lyophilisés. La dimension particulière de l'aérosol doit également être envisagée. Une très forte concentration en antigènes semble nécessaire pour obtenir une bonne immunisation active. De grandes expériences sur la population russe ont montré l'apparition d'une immunité franche pour une inhalation de 15 à 60 millions de spores de *Bacillus Anthracis*, de 100 à 150 millions de *Pasteurella Pestis*, de 250 à 800 millions de *Brucella abortus bovis*, de 100 à 200 millions de *Pasteurella tularensis*. L'anatoxine diphtérique administrée a donné également des taux d'antitoxine sériques qui se sont élevés très rapidement.

ZANUSSI qui a fait une étude comparative de l'immunité développée chez le lapin après administration par différentes voies, établit un ordre d'efficacité décroissant suivant la voie d'administration

(intraveineuse, sous-cutanée, intrapéritonéale, inhalation). Mais les concentrations antigéniques pour obtenir le même effet ne sont pas précisées,

Les procédés de vaccination par aérosols, qui ont été déjà appliqués sur une grande échelle pour certaines populations, semblent assez satisfaisants en ce qui concerne la tolérance des individus. Les réactions post-vaccinales sont peu fréquentes (céphalées, myalgies, arthralgies, hyperthermie). Elles sont immédiates et de courte durée. Des difficultés sont cependant signalées notamment en ce qui concerne le contrôle de l'état allergique du sujet vis-à-vis de l'antigène vaccinant.

Contrairement à la vaccination par aérosols, la vaccination nasale qui fait appel à une pénétration localisée des antigènes, est de ce fait facilement contrôlée. Elle semble particulièrement intéressante en ce qui concerne les infections des voies respiratoires supérieures par la surface de pénétration, par l'abondance de la vascularisation sanguine et lymphatique, par la présence de nombreux éléments lymphoïdes du système réticulo-endothélial dans les territoires voisins. Cette voie a été peu étudiée en ce qui concerne la vaccination. Cependant il a été prouvé il y a seulement peu de temps que l'immunité locale se développe particulièrement rapidement à ce niveau.

ANDERSON et ses collaborateurs ont montré qu'il existe une production de γ -globulines au niveau des sécrétions nasales au cours des infections rhinopharyngées.

WALSH et CANNON en 1936 montrent que la production locale d'anticorps est primitivement plus importante au niveau des fosses nasales que celle du système général. En 1938 immunisant des lapins avec des vaccins (Pneumocoques type I) par voie nasale, ils montrent que l'apparition d'anticorps locaux se fait avant l'apparition d'un anticorps sérique titrable.

FRANCIS et ses collaborateurs, en 1943, montrent la possibilité d'une immunisation nasale par *Hemophilus influenzae*.

FAZEKAS DE ST GROTH et ses collaborateurs, en 1951, montrent que la production d'anticorps après immunisation par voie nasale au moyen du virus de la grippe était dix fois plus importante qu'après une vaccination sous-cutanée.

BELLANTI J.A. constate une augmentation des γ -globulines dans les sécrétions nasales en réponse à une agression virale.

NAUMANS a précisé par la microscopie en fluorescence la modification de la muqueuse lors d'une agression antigénique.

PARKS J.J. et ses collaborateurs analysent les différentes voies d'administration et leur effet sur la formation d'anticorps chez le lapin.

LEE vaccine contre la rougeole par voie nasale un lot d'enfants et constate la formation d'anticorps dans tous les cas, mais souvent aussi des réactions vaccinales.

Si les données concernant la pénétration nasale des antigènes bactériens et viraux sont encore fragmentaires, on peut cependant supposer que l'application par voie nasale de ces antigènes pose les mêmes problèmes que la voie aérosol (dispersion des substances actives, pénétration tissulaire des antigènes).

Au cours de l'étude que nous avons entreprise ce problème nous a particulièrement préoccupé et la réalisation d'antigènes solubles a représenté la première phase de notre travail avant toute expérimentation thérapeutique.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE

IMMUNOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

MATERIEL EXPERIMENTAL

Les antigènes bactériens solubles que nous avons utilisés au cours de notre étude (médicament I.R.S. 13) * représentent un mélange de lysats de cultures bactériennes de différentes espèces et de différents types. Ces espèces bactériennes sont habituellement rencontrées dans la sphère oto-rhino-laryngologique. La lyse de ces germes est obtenue par un acide aminé, le glycocolle. La lyse s'effectue sur une suspension de bactéries vivantes provenant d'une culture jeune. Une filtration stérilisante sur filtre Millipore débarasse ces lysats de toutes particules insolubles. On obtient ainsi pour chaque espèce bactérienne un lysat contenant uniquement des antigènes solubles. Le mélange de ces différents lysats est ensuite effectué.

Les conditions de la lyse de chaque bactérie par le glycocolle ont été précisées par D. YAVORDIOS et ses collaborateurs. La lyse est effectuée à 37° et à pH = 6,6. La concentration du glycocolle nécessaire à la lyse est de 10 %. La lyse s'effectue sur des suspensions bactériennes provenant de cultures de 16 à 18 heures et amenées à la concentration de 15 milliards de germes par millilitre. Chaque type bactérien est lysé séparément ; la cinétique de la lyse est suivie par détermination de la turbidité établie à l'aide de l'électrophotomètre de Meunier. La durée de la lyse est de 10 jours.

Les différents lysats sont mélangés et le mélange est filtré sur filtre stérilisant Millipore.

Les proportions respectives des différents lysats sont les suivantes :

(*) Médicament I.R.S. 13 ou Solygène SARBACH. Nous remercions les Laboratoires SARBACH de nous avoir fourni techniques et échantillons nécessaires à notre expérimentation.

Lysats de différents types de Pneumocoques :

— Diplococcus pneumoniae, type I	555 ml
— Diplococcus pneumoniae, type II	555 ml
— Diplococcus pneumoniae, type III	555 ml
— Diplococcus pneumoniae, type V	555 ml
— Diplococcus pneumoniae, type VIII	555 ml
— Diplococcus pneumoniae, type XII	555 ml

Lysats de différents types de Streptocoques :

— Streptococcus pyogenes, groupe A	830 ml
— Streptococcus pyogenes, groupe C	830 ml
— Streptococcus faecalis (Entérocoque)	415 ml
(groupe D) (S 19)	
— Streptococcus faecalis (Entérocoque)	415 ml
(groupe D) (S 105)	
— Streptococcus pyogenes, groupe G	830 ml

Lysats de Staphylocoques dorés :

— Micrococcus pyogenes, variété aureus	3 330 ml
--	----------

Lysats de Tétragène :

— Gafkya tetragena	1 665 ml
--------------------------	----------

Lysats de Neisseria :

— Neisseria catarrhalis	1 110 ml
— Neisseria flava	1 110 ml
— Neisseria perflava	1 110 ml

Lysats de bacilles de Pfeiffer :

— Hemophilus influenzae	1 665 ml
-------------------------------	----------

Lysats de Pneumobacille de Friedlander :

— Klebsiella pneumoniae	3 330 ml
-------------------------------	----------

<i>Lysat de Moraxella</i>	1 665 ml
---------------------------------	----------

Eau distillée q.s.p.	50 000 ml
---------------------------	-----------

On obtient ainsi une solution parfaitement limpide.

Cette solution fut celle administrée à l'animal.

Cette solution fut concentrée par lyophilisation (concentrée 10 fois) en vue d'une utilisation comme réactif sérologique (hémagglutination, déviation du complément).

En vue de la présentation pour l'usage humain un conservateur parfumé (Ethylmercurithiosalicylate de sodium + essence de Néroli) a été utilisé aux concentrations respectives de 0,025 p. 1 000 pour chaque produit.

La solution administrée chez l'homme fut conditionnée en flacons pressurisés sous azote.

CHAPITRE II

TECHNIQUE D'APPRECIATION DE L'ACTIVITE IMMUNOLOGIQUE DES ANTIGENES BACTERIENS SOLUBLES

Nous avons déterminé les anticorps produits par administration à l'animal d'expérience du mélange d'antigènes bactériens solubles, (médicament I.R.S. 13).

Les techniques que nous avons utilisées furent des techniques d'agglutination, d'hémagglutination, de déviation du complément.

A) Techniques d'étude

a) TECHNIQUE D'AGGLUTINATION

Nous avons utilisé la technique d'agglutination sur lame car cette technique consommait très peu de sérum. La réaction a été pratiquée sur lame en mélangeant une goutte de sérum pur ou dilué provenant de l'animal immunisé avec une goutte de suspension microbienne en eau physiologique des différents germes qui entrent dans la composition du médicament. Différentes dilutions du sérum nous ont permis de titrer approximativement les anticorps agglutinants. Les suspensions microbiennes contenaient 400 millions de germes au millilitre. Elles furent étalonnées au moyen de l'électrophotomètre de Meunier.

b) TECHNIQUE D'HEMAGGLUTINATION

Nous avons vérifié la présence d'anticorps hémagglutinants chez les animaux ou chez l'homme soumis à la thérapeutique par I.R.S. 13. Dans ce but nous avons utilisé des hématies tannées sur lesquelles nous avons fixé un antigène constitué par le mélange de nos antigènes bactériens solubles concentré dix fois par lyophilisation.

La technique utilisée fut celle de LINZ, LECOCQ et MANDELBAUM.

ELÉMENTS DE LA RÉACTION

a) *Solution anticoagulante d'Alsever modifiée, stérilisée par filtration sur bougie.*

Formule :

Dextrose	2,05 g
Citrate de sodium	0,80 g
Chlorure de sodium	0,42 g
Eau distillée q.s.p.	100 ml

La solution est ajustée à pH 6 par l'acide citrique (quelques gouttes de solution à 10 %).

b) *Solutions tampons utilisées au cours de la réaction.*

1°) Tampon pH 6,4

1 volume de soluté de chlorure de sodium isotonique
1 volume d'une solution (0,15 M) de phosphate monopotassique et de phosphate disodique mélangés suivant la formule de Soerensen pour le pH 6,4.

2°) Tampon pH 7,2

Réalisé de la même manière et contenant,
1 volume de soluté de chlorure de sodium isotonique
1 volume de tampon pH 7,2 suivant la formule de Soerensen.

3°) Tampon pH 7,2 + 1 % de sérum normal

Utilisé pour les dilutions de sérums à étudier, il est réalisé par simple adjonction de 1 % de sérum normal — provenant de la même espèce que le sérum à étudier — au tampon pH 7,2 utilisé dans la réaction.

c) *Acide tannique.*

Solution à 5 % dans le soluté de chlorure de sodium isotonique préparée extemporanément avant chaque réaction.

d) *Antigènes.*

Nous avons utilisé le mélange d'antigènes bactériens solubles concentré dix fois par lyophilisation.

e) *Hématies.*

Si les hématies et l'immun-sérum proviennent d'animaux d'espèces différentes, il est prudent d'absorber les éventuels anticorps normaux du sérum par contact avec des hématies ni tannées, ni sensibilisées. Pour éviter cette complication, nous choisissons des hématies de la même espèce animale que celle de l'immun-sérum.

f) *Les sérums à étudier.*

Les sérums à étudier sont inactivés par chauffage de 30 minutes à 56° et dilués pour la réaction dans des tubes à hémolyse sous un volume de 0,2 ml au moyen de tampon pH 7,2 contenant 1 % du sérum normal provenant de la même espèce que le sérum à étudier.

PRATIQUE DE LA RÉACTION

a) *Préparation des hématies tannées.*

A un volume d'hématies en suspension à 2,5 % tampon pH 7,2 on ajoute un volume d'acide tannique au 1/20 en soluté de chlorure de sodium isotonique et on porte le mélange 10 minutes à 37° . On lave ensuite au tampon 7,2 en prenant soin de centrifuger à faible vitesse (1 500 tours - trois minutes) et l'on remet les hématies en suspension à 2 % avec tampon à pH 6,4.

b) *Sensibilisation.*

On ajoute à une suspension d'hématies tannées à 2 % en tampon 6,4 un volume égal de solution d'antigène (en tampon 6,4), on laisse 30 minutes à l'étuve à 37° en agitant avec précaution de temps en temps.

(A noter que l'on peut conserver 24 heures les hématies tannées centrifugées à $+4^{\circ}$ avant sensibilisation).

Après 30 minutes, on centrifuge à faible vitesse (1 000 tours - trois minutes) et l'on remet les hématies tannées et sensibilisées en suspension à 2 % dans du tampon à pH 6,4.

c) *Exposition des hématies sensibilisées au sérum test.*

On prépare des dilutions du sérum à étudier au tampon à pH 7,2 additionné de 1 % du sérum normal. Le volume final est de 0,2 ml par tube.

Dans chaque tube on ajoute 0,2 ml de la suspension à 2 % des hématies tannées et sensibilisées au tampon à pH 6,4.

- | | | |
|--------------------------------|---|---|
| 1 ^{er} tube contenant | { | Le sérum test
hématies non tannées et non sensibilisées |
| 2 ^e tube contenant | { | Le sérum test
hématies tannées non sensibilisées |
| 3 ^e tube contenant | { | Le sérum normal
hématies tannées et sensibilisées |
| 4 ^e tube contenant | { | Le sérum physiologique
hématies tannées et sensibilisées |

Les éléments intervenant étant toujours répartis sous le même volume de 0,2 ml.

d) *Lecture et interprétation.*

La lecture se fait une première fois après deux heures de contact à 37°, puis définitivement après 18 heures à + 4°, d'après l'aspect du dépôt d'hématies au fond du tube :

- bouton rond à bords lisses et régulier : pas d'agglutination ;
- bouton irrégulier à bords festonnés : agglutination positive.

Aucun tube témoin ne doit présenter d'agglutination pour que l'interprétation de la réaction soit possible.

L'interprétation consistera à affirmer la présence d'anticorps à l'égard de l'antigène absorbé par les hématies, en cas de réaction positive, et au contraire, leur absence en cas de réaction négative.

c) TECHNIQUE DE DEVIATION DU COMPLEMENT

Nous avons étudié les anticorps produits chez l'animal ou l'homme au moyen de la réaction de déviation du complément, en utilisant comme antigène le mélange d'antigènes bactériens solubles concentré dix fois par lyophilisation.

La technique qui fut utilisée fut celle de la semi-microméthode de Kolmer avec fixation à froid.

Son originalité consiste surtout dans la fixation à froid, le réglage du système hémolytique s'effectuant par titrage direct du complément. Elle témoigne d'un grand effort de précision et paraît posséder une remarquable sensibilité.

ELÉMENTS DE LA RÉACTION

a) *Soluté de chlorure de sodium à 8,5 pour mille.*

b) *Complément.*

Il est obtenu à partir de cobayes mâles vigoureux, saignés en dehors de la période digestive. On saigne de préférence plusieurs animaux à la fois de manière à obtenir un pool de sérums dont l'activité complémentaire aura plus de chance d'être constante. On mélange les sangs des animaux, on laisse se rétracter le caillot à la température du laboratoire pendant deux heures, puis on le garde douze heures en glacière. Après ce délai, on recueille le sérum par centrifugation. Ce sérum doit être conservé à $+ 4^{\circ}$ et utilisé dans les 48 heures.

c) *Antigènes.*

Nous avons utilisé le mélange d'antigènes bactériens solubles concentré dix fois par lyophilisation, le mélange non concentré, et enfin des lysats microbiens obtenus séparément sur chaque souche utilisée par l'action du glycocolle à 10 %.

d) *Sérums à expertiser.*

Nous avons utilisé le mélange d'antigènes bactériens solubles comme nous l'avons décrit précédemment. Ces sérums sont centrifugés et inactivés 30 minutes à 56° .

e) *Sérum hémolytique.*

Ce sérum est un sérum de lapin anti-mouton préparé en injectant à un lapin à cinq jours d'intervalle et cinq fois de suite, par voie intra-veineuse, une suspension de globules rouges de mouton à 10 % (à partir de la purée globulaire). On saigne le lapin 7 à 9 jours après la dernière injection. On conserve le sérum sans l'inactiver en le mélangeant avec un volume égal de glycérine et en le gardant à $+ 4^{\circ}$.

f) *Suspension globulaire.*

Nous avons utilisé des globules rouges de moutons défibrinés, lavés trois fois à l'eau physiologique et dilués à 2 % à partir du culot de centrifugation.

Titration du système hémolytique.

a) *Éléments utilisés :*

- Soluté de chlorure de sodium à 8,5 pour 1 000 ;
- Sérum hémolytique de lapin anti-mouton dilué au 1/200 ;
- Complément du cobaye dilué au 1/50 ;
- Suspension à 2 % en eau physiologique de globules rouges de mouton, à partir du culot de centrifugation.

b) *Préparation des dilutions.*

On procède à une série de dilutions du sérum hémolytique du 1/200 au 1/3200 selon le schéma suivant :

N° des tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sérum physiologique en ml	0	0,5	1	1,5	2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sérum hémolytique 1/200 en ml	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Dilutions obtenues	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{400}$	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{800}$	$\frac{1}{1\ 000}$	$\frac{1}{1\ 200}$	$\frac{1}{1\ 600}$	$\frac{1}{2\ 000}$	$\frac{1}{2\ 400}$	$\frac{1}{3\ 200}$

On dispose le soluté de chlorure de sodium à 8,5 pour 1 000 dans tous les tubes.

On ajoute 0,5 ml de sérum hémolytique au 1/200 dans les tubes n° 1, 2, 3, 4 et 5, puis 0,5 ml après avoir mélangé à la pipette le contenu des tubes,

d) Lecture.

L'unité de sérum hémolytique est donnée par le premier tube présentant une hémolyse totale.

On continue le titrage en utilisant deux unités de sérum hémolytique dans le même volume (0,1 ml ou 11 gouttes), si bien que la dilution de sérum hémolytique donnant une hémolyse totale va être diminuée de moitié pour effectuer le titrage du jour, titrage direct du complément (par exemple, si 0,1 ml de sérum hémolytique au 1/1200 permet l'hémolyse totale, on va choisir du sérum hémolytique au 1/600 pour le titrage du jour.

Titration du jour.

Le titrage est effectué avec deux unités de sérum hémolytique et des quantités croissantes de complément (abréviation = C) dilué au 1/50 en présence d'antigène.

On dispose huit tubes à hémolyse dans un portoir, numérotés de 1 à 8, le huitième étant le témoin globules rouges, après avoir mis deux gouttes d'antigène.

Dans chaque tube, on répartit des quantités régulièrement décroissantes (du tube n° 1 au tube n° 7) de sérum physiologique, de VII gouttes à I goutte, en diminuant d'une goutte à chaque tube, puis inversement, des quantités régulièrement croissantes de complément au 1/50, de I goutte à VII gouttes, en augmentant d'une goutte à chaque tube.

On agite et on laisse en contact durant une heure à 37° (équivalent du temps de fixation de la réaction), ensuite on ajoute II gouttes de sérum hémolytique dans tous les tubes et II gouttes de suspension globulaire à 2 % du culot. (Dans le tube n° 8, témoin globules rouges, on dispose XII gouttes de sérum physiologique et II gouttes de suspension de globules rouges).

On remet trente minutes au bain-Marie après avoir agité les tubes (voir schéma récapitulatif page suivante) :

Lecture.

Le premier tube présentant une hémolyse totale donne l'unité de complément ; pour la suite, de même que l'on avait choisi deux unités de sérum hémolytique, on continue avec deux unités de complément dans VIII gouttes (volume de complément choisi pour la réaction). Par

N° des tubes	1	2	3	4	5	6	7	8
Antigène	II	II	II	II	II	II	II	—
Sérum physiologique	VII	VI	V	IV	III	II	I	XII
Complément au 1/50	I	II	III	IV	V	VI	VII	—
<i>Fixation 1 heure à 37°</i>								
Sérum physiologique 2 unités	II	II	II	II	II	II	II	—
Globules rouges 2 % du culot	II	II	II	II	II	II	II	
<i>Révélation 30 minutes à 37°</i>								

exemple, si nous observons une hémolyse totale dans le tube contenant II gouttes de complément au 1/50, alors nous continuerons avec le double, soit IV gouttes au 1/50 ou VIII gouttes au 1/100. La dilution du 1/100 sera celle choisie pour la réaction qui se pratique avec deux unités de sérum hémolytique et deux unités de complément.

Réaction.

— Pour chaque sérum à expertiser, nous disposons de deux tubes : un tube-réaction et un tube-témoin sans antigène.

— En outre, nous établissons des tubes dits « témoins généraux » :

Témoin antigène ne contenant pas de sérum ;

Témoin couple hémolytique sans sérum ni antigène ;

Témoin globules rouges ne contenant que la suspension globulaire et du sérum physiologique.

— Tous ces témoins permettent d'apprécier l'efficacité du système hémolytique et au cas où ils seraient aberrants, de déceler l'origine du déséquilibre, antigène ou sérum anticomplémentaire, présence d'hémolysines naturelles anti-mouton, couple insuffisant, etc.

Nous répartissons sur un portoir deux tubes à hémolyse par sérum à expertise, et trois tubes témoins généraux.

Nous distribuons en premier lieu l'antigène : II gouttes dans le tube réaction et II gouttes dans le tube témoin antigène, puis le sérum physiologique : II gouttes dans le témoin sérum, I goutte dans le témoin antigène, III gouttes dans le témoin couple hémolytique et XIII dans le témoin globules rouges, enfin le sérum à étudier : I goutte dans le tube réaction et dans le témoin sérum, hormis dans le témoin globules rouges. Nous ajoutons ensuite partout VIII gouttes de complément contenant deux unités, et nous laisserons dix-huit heures à $+ 4^{\circ}$ après agitation.

Après la fixation, nous répartissons dans tous les tubes, sauf le témoin globules rouges, II gouttes de sérum hémolytique contenant deux unités, et II gouttes de la suspension globulaire à 2 % du culot, et nous laissons s'accomplir la « révélation » durant trente minutes à 37° .

SCHÉMA RÉCAPITULATIF

	Tube réaction	Tube témoin sérum	Témoins généraux		
			Antigène	Couple hémoly- tique	Globules rouges
Antigène	II	0	II	0	0
Sérum physiologique	0	II	I	II	XIII
Sérum	I	I	0	0	0
Complément 2 unités	VIII	VIII	VIII	VIII	—
<i>Fixation 18 heures à $+ 4^{\circ}$</i>					
Sérum hémolytique	II	II	II	II	0
Globules rouges 2 % culot	II	II	II	II	II
<i>Révélation 30 minutes à 37°</i>					

Lecture.

La lecture s'effectue par appréciation du degré d'hémolyse des tubes-réaction après vérification que tous les témoins, témoin sérum, témoin antigène, témoin couple hémolytique aient été totalement hémolysés, et que le témoin globules rouges ne l'est pas du tout. Si les témoins ne présentent pas ces caractères, alors la réaction est ininterprétable.

L'intensité de l'hémolyse des tubes-réaction pourra être appréciée par comparaison (oculaire simple ou photométrique) avec une échelle d'hémolyse réalisée en mélangeant une suspension globulaire à 3/16 et une solution d'hémoglobine dans les proportions suivantes :

Suspension de globules rouges à 3/16	Solution d'hémoglobine	Hémolyse	Lecture (opacité)
XVI	0	0 %	++++
VIII	VIII	50 %	+++
VI	X	65 %	++
II	XIV	85 %	+
I	XV	90 %	±
0	XVI	100 %	0

Interprétation.

Une lecture à 4 (++++) permet d'affirmer que la réaction est fortement positive, à 3 (+++) qu'elle est positive, à 2 (++) qu'elle est faiblement positive, douteuse à I (+) et suspecte pour une cotation ±.

B) Choix des espèces animales pour l'appréciation de l'activité immunologique

En vue d'évaluer le pouvoir immunogène du mélange d'antigènes bactériens solubles, on ne peut envisager qu'une recherche *in vivo* de la formation d'anticorps spécifiques, après administration du produit

antigénique à l'animal ou à l'homme. C'est également sur des espèces animales que nous avons vérifié la protection conférée par le médicament I.R.S. 13, et la stimulation non spécifique des défenses de l'espèce considérée.

Nous avons choisi comme espèces animales d'expérience :

a) *Lapin.*

Animal classiquement utilisé, bien connu pour ses réactions immunitaires favorables et par ailleurs se prêtant bien aux ponctions sanguines répétées.

b) *Souris blanche.*

Animal de choix pour étudier certaines infections expérimentales, en particulier très sensible à l'infection causée par *Diplococcus pneumoniae*. Nous l'avons utilisée afin de mettre en évidence la protection conférée par le médicament. C'est également sur la souris blanche que nous avons vérifié la stimulation non spécifique des défenses de l'organisme animal.

c) Enfin, tant au cours de l'expérimentation immunologique que clinique, nous avons cherché à tester la réponse immunologique de l'homme lors d'un traitement avec I.R.S. 13.

CHAPITRE III

RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION IMMUNOLOGIQUE

A) **Appréciation du taux d'anticorps sériques**

a) APPRECIATION DU TAUX D'ANTICORPS SERIQUES CHEZ LE LAPIN

Nous avons utilisé des animaux de race commune vigoureux d'un poids moyen de 2,500 kg. Nous avons employé deux méthodes d'immunisation :

- Voie intramusculaire
- Voie nasale

1°) *Immunisation du lapin par voie intramusculaire.*

Sept lapins sont mis en observation un mois avant l'essai, ils sont pesés, un prélèvement sanguin est effectué à la veine marginale de l'oreille.

Le sanimaux sont immunisés par injection intramusculaire de médicament I.R.S. 13.

Le schéma d'immunisation est le suivant :

1^{re} *Semaine* : Trois jours consécutifs.

1^{re} injection : 1 ml

2^e injection : 1 ml

3^e injection : 2 ml

5 jours de repos

2^e *semaine* :

1^{re} injection : 1,5 ml

2^e injection : 1,5 ml

3^e injection : 3 ml

5 jours de repos

3^e semaine :

1^{re} injection : 2 ml

2^e injection : 2 ml

3^e injection : 4 ml

14 jours de repos

1^{re} injection de rappel au 30^e jour : 10 ml

2^e injection de rappel au 50^e jour : 10 ml

Un prélèvement sanguin a été effectué avant toute immunisation.

Des prélèvements sanguins sont effectués le 14^e, le 33^e et le 47^e jour après la première injection de rappel.

On recueille le sang sans anticoagulant, le sérum est décanté et nous avons pratiqué sur ces sérums :

— d'une part des réactions d'agglutination sur lames en utilisant comme agglutinogène des suspensions microbiennes ayant servi à préparer le médicament.

Les résultats sont résumés dans les tableaux suivants (I et II).

— d'autre part des réactions d'héماغglutination passive en utilisant comme antigène le médicament I.R.S. 13 concentré dix fois par lyophilisation.

Les résultats figurent dans les deux tableaux suivants (III et IV).

2^o) *Immunisation du lapin par voie nasale*

Neuf lapins sont mis en observation un mois avant l'essai. Ils sont pesés. Un prélèvement sanguin est effectué à la veine marginale de l'oreille (prélèvement témoin).

Les animaux sont immunisés par pulvérisation nasale du médicament I.R.S. 13 : on pulvérise dans chaque narine 0,3 ml de médicament deux fois par jour. On a pratiqué au total 106 pulvérisations réparties sur 90 jours.

Trois prélèvements sanguins à la veine marginale de l'oreille ont été effectués après le début du traitement, soit au 44^e, au 63^e et au 77^e jour.

On recueille le sang, sans anticoagulant, le sérum est décanté et nous avons pratiqué sur ces sérums des réactions d'agglutination, d'héماغglutination et de déviation du complément.

TABLEAU I
Résultats de l'immunisation des lapins par voie intramusculaire (réactions d'agglutination)

N° des lapins	Moraxella	Klebsiella pneumoniæ	Neisseria	Diplo- coccus pneumonia	Micro- coccus pyogenes	Gaffky tetragena	Strepto- coccus fæcalis	Hemo- philus influenzæ
130								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	0	0
1 ^{er} prélèvement	+	1/20	+	0	0	0	1/20	0
2 ^e prélèvement	1/20	1/80	+	0	1/10	0	1/10	0
3 ^e prélèvement	1/20	1/80	+	0	1/20	+	1/10	±
127								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	1/10	1/640	+	0	0	0	1/20	0
2 ^e prélèvement	1/20	1/640	+	0	1/10	0	1/10	0
3 ^e prélèvement	1/20	1/640	1/10	±	1/10	+	1/10	±
119								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	+	1/160	+	0	0	0	1/20	0
2 ^e prélèvement	1/10	1/320	+	0	1/10	0	1/10	0
3 ^e prélèvement	1/10	1/320	1/10	0	1/10	+	1/10	+
117								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	+	+	+	0	0	0	+	0
2 ^e prélèvement	+	1/80	+	±	1/10	0	1/10	0
3 ^e prélèvement	1/10	1/80	1/10	±	1/10	+	1/10	±

Légende : 0 = pas d'agglutination
 ± = agglutination faiblement positive avec sérum pur
 + = agglutination positive avec le sérum pur
 1 1 = agglutination positive avec la dilution du sérum

2 640

TABLEAU II (suite)
Résultats de l'immunisation des lapins par voie intramusculaire (réactions d'agglutination)

N° des lapins	Moraxella	Klebsiella pneumoniae	Neisseria	Diplo- coccus pneumoniae	Micro- coccus pyogenes	Caffkya tetragena	Strepto- coccus faecalis	Hemo- philus influenzae
129								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	+	+	+	0	0	0	1/40	0
2 ^e prélèvement	+	1/160	+	0	1/10	0	1/10	0
3 ^e prélèvement	1/10	1/160	1/10	0	1/10	+	1/10	±
118								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	+	1/160	+	0	0	0	+	0
2 ^e prélèvement	1/10	1/160	+	±	1/10	0	1/10	0
3 ^e prélèvement	1/10	1/160	1/10	±	1/10	+	1/10	+
115								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	+	1/160	+	0	0	0	+	0
2 ^e prélèvement	+	1/160	+	±	1/10	0	1/10	0
3 ^e prélèvement	+	1/160	+	±	1/10	+	1/10	±

Légende : 0 = pas d'agglutination
 ± = agglutination faiblement positive avec sérum pur
 + = agglutination positive avec le sérum pur
 1 1 = agglutination positive avec la dilution du sérum
 2 640

TABLEAU III
Résultats de l'immunisation du lapin par le médicament I.R.S. 13
 Réaction d'héماغglutination

N° des lapins	Sérum pur non dilué
115	+
117	++
118	++
119	+
129	+
130	+
Antigène = I.S.R. 13 concentré 10 fois	

Légende : ++ réaction fortement positive
 + réaction positive
 + réaction faiblement positive
 0 réaction négative

TABLEAU IV
Résultats de l'immunisation du lapin par le médicament I.R.S. 13
 Réaction d'héماغglutination

N° des lapins	Sérum dilué		
	Pur	1/2	1/4
115	+	+	±
117	+	+	±
118	+	+	±
119	+	+	+
129	+	+	0
130	+	+	±
Antigène = I.R.S. 13 concentré 3 fois			

Légende : ++ réaction fortement positive
 + réaction positive
 ± réaction faiblement positive
 0 réaction négative

a) *Résultats des réactions d'agglutination sur lame*

(avec suspensions microbiennes ayant servi à préparer le médicament).

Les résultats figurent dans les tableaux suivants (V et VI).

b) *Résultats des réactions d'hémagglutination passive*

(avec comme antigène le médicament I.R.S. 13 concentré dix fois par lyophilisation)

Les résultats figurent dans le tableau suivant (tableau VII).

c) *Résultat de la réaction de déviation du complément*

(en utilisant comme antigène le médicament I.R.S. 13 concentré dix fois par lyophilisation)

Les résultats figurent dans le tableau suivant (tableau VIII).

3°) *Discussion des résultats obtenus par immunisation chez le lapin*

Quelle que soit la technique sérologique utilisée, on observe l'apparition d'anticorps chez le lapin immunisé par voie intramusculaire ou voie nasale.

La technique d'agglutination sur lame décèle les anticorps formés à l'égard de chacun des principaux antigènes composant le médicament. Ceci étant prouvé nous nous sommes attaché à l'aide des techniques d'hémagglutination et de déviation du complément, à mettre en évidence les anticorps globalement formés à l'égard du médicament I.R.S. 13.

Nous observons que si l'immunisation par voie intramusculaire est nettement plus accusée, néanmoins celle obtenue par voie nasale est indiscutable. Cependant l'utilisation d'antigènes concentrés au moins dix fois par lyophilisation est nécessaire pour déceler les anticorps par hémagglutination ou déviation du complément.

TABLEAU V
Résultats de l'immunisation des lapins par voie nasale (réaction d'agglutination)

N° des lapins	Moraxella	Klebsiella pneumoniae	Neisseria	Diplo- coccus pneumoniae	Micro- coccus pyogenes	Gaffky tetragena	Strepto- coccus faecalis	Hemo- philus influenzae
95								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	+	0	0	0	1/4	0
2 ^e prélèvement	0	1/2	+	+	1/10	0	1/4	0
3 ^e prélèvement	0	1/2	1/2	+	1/10	+	1/4	0
79								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	1/2	0	0	0	1/4	0
2 ^e prélèvement	0	1/8	+	0	1/10	0	1/4	0
3 ^e prélèvement	±	1/10	1/2	0	1/10	+	1/4	+
80								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	1/2	0	0	0	0	0
2 ^e prélèvement	0	1/4	+	0	1/10	0	1/4	0
3 ^e prélèvement	±	1/10	+	0	1/10	+	1/4	0
81								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	1/2	0	0	0	0	0
2 ^e prélèvement	0	1/4	+	0	1/10	0	1/4	0
3 ^e prélèvement	±	1/10	+	0	1/10	+	1/4	0
81								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	1/2	0	0	0	1/4	0
2 ^e prélèvement	0	1/4	1/2	±	1/10	0	1/4	0
3 ^e prélèvement	±	1/10	1/2	±	1/10	+	1/4	0

Légende : + = agglutination avec sérum pur
 1 1
 — — = agglutination avec le sérum dilué
 2 16
 ± = agglutination faiblement positive
 0 = pas d'agglutination

TABLEAU VI
Résultats de l'immunisation des lapins par voie nasale (suite) (réaction d'agglutination)

N° des lapins	Moraxella	Klebsiella pneumoniae	Neisseria	Diplo- coccus pneumoniae	Micro- coccus pyogenes	Gaffky tetragena	Strepto- coccus faecalis	Hemo- philus influenzae
82								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	+	0	0	0	1/4	0
2 ^e prélèvement	0	1/2	+	0	1/10	+	1/4	0
3 ^e prélèvement	+	1/10	+	0	1/10	+	1/2	+
91								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	1/2	0	0	0	1/8	0
2 ^e prélèvement	0	1/4	+	+	1/10	+	1/8	0
3 ^e prélèvement	+	1/10	1/10	+	1/10	+	1/8	+
83								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	+	0	0	0	1/4	0
2 ^e prélèvement	0	1/8	+	0	1/10	+	1/4	+
3 ^e prélèvement	0	1/10	1/2	0	1/10	+	1/4	+
94								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	0	0
1 ^{er} prélèvement	0	+	+	0	0	0	1/8	0
2 ^e prélèvement	0	1/16	+	+	1/10	0	1/8	0
3 ^e prélèvement	+	1/16	1/2	+	1/10	+	1/8	±
93								
Prélèvement témoin	0	0	0	0	0	0	+	0
1 ^{er} prélèvement	±	+	+	0	0	0	1/4	0
2 ^e prélèvement	0	1/2	+	±	1/10	0	1/4	0
3 ^e prélèvement	0	1/2	1/10	±	1/10	+	1/4	+

Légende : + = agglutination avec le sérum pur
1 — 1 = agglutination avec le sérum dilué
2 16 ± = agglutination faiblement positive
± = agglutination faiblement positive
0 = pas d'agglutination

TABLEAU VII

Immunisation du lapin par voie nasale
Réaction d'hémagglutination passive

N° des lapins	Sérum pur
95	±
80	±
94	0
93	0
91	0
81	±
82	0
79	0
Antigène = I.S.R. 13 concentré 10 fois	

TABLEAU VIII

Immunisation du lapin par voie nasale
Réaction de déviation du complément

N° des lapins	
95	+++
80	+++
94	+++
93	+++
91	+++
81	+++
82	+++
79	+++
Antigène = vaccin O.R.L. concentrée 10 f	

Légende : ++ réaction fortement positive
+ réaction positive
± réaction faiblement positive
0 réaction négative

Légende : +++ réaction positive

b) APPRECIATION DU TAUX D'ANTICORPS SERIQUES CHEZ L'HOMME

Nous avons étudié les anticorps sériques produits chez l'homme au cours de deux séries d'expériences, d'une part chez 6 sujets volontaires immunisés par voie nasale, d'autre part chez 26 sujets pris en milieu hospitalier.

1°) *Expérimentation sur six sujets volontaires*

Sujet A	femme	Sujet M	femme
Sujet B	femme	Sujet CH	femme
Sujet P	homme	Sujet C	femme

Ces sujets volontaires reçoivent deux fois par jour dans chaque narine 0,3 ml de médicament I.R.S. 13 administré sous forme de pulvérisations par aérosol. L'immunisation a été conduite cinq jours par semaine pendant trente jours, soit au total 25 applications.

On pratique deux prélèvements sanguins :

— avant immunisation

— une semaine après la fin de l'immunisation, soit le 38^e jour.

Sur ces sérums, deux réactions sont pratiquées, selon les techniques préalablement exposées :

une réaction d'hémagglutination,

une réaction de déviation du complément.

a) *Réaction d'hémagglutination passive avec hématies tannées.*

Pour effectuer la réaction, nous avons employé comme antigène le médicament I.R.S. 13, concentré dix fois par lyophilisation.

Les globules rouges humains utilisés sont de groupe sanguin O, rhésus + et nous avons vérifié qu'il n'y ait pas d'agglutination spontanée sur les sérums-tests.

La réaction était pratiquée d'une part sur le sérum obtenu avant immunisation, que nous considérons comme témoin, d'autre part sur le sérum récolté après l'immunisation.

Les résultats du titrage des anticorps sériques par la réaction d'hémagglutination sont les suivants (tableau IX) :

TABLEAU IX

	Sérum témoin avant immunisation	Sérum après immunisation
Sujet A	+	++
Sujet B	0	±
Sujet P	0	+
Sujet C	0	±
Sujet M.....	0	±
Sujet CH	0	±

Légende : 0 = réaction négative
 ± = réaction faiblement positive
 + = réaction positive
 ++ = réaction fortement positive

b) *Réaction de déviation du complément*

(Technique de KOLMER)

Cette réaction est plus sensible que la précédente. Le protocole a été décrit précédemment. Nous avons utilisé comme antigène le médicament I.R.S. 13 concentré dix fois par lyophilisation.

Les résultats du titrage du taux d'anticorps sériques par la réaction de déviation du complément sont les suivants (tableau X) :

TABLEAU X

	Sérum témoin avant immunisation	Sérum après immunisation
Sujet A	++	++++
Sujet P	++	+++
Sujet B	++	+++
Sujet M	++	+++
Sujet C	+++	++++
Sujet CH	+++	++++

Légende : ++ = réaction faiblement positive
 +++ = réaction positive
 ++++ = réaction fortement positive

2°) *Expérimentation sur 26 sujets pris en milieu hospitalier (Service de Monsieur le Professeur MOUNIER-KUHN et Service de Monsieur le Professeur BOURGUET)*

Les modalités de l'administration du médicament I.R.S. 13 sont décrites ultérieurement (voir 3° partie, chapitre I).

Pour détecter les anticorps, nous avons utilisé la réaction de déviation du complément (semi-microméthode de Kolmer avec fixation à froid en utilisant comme antigène le médicament I.R.S. 13 concentré dix fois par lyophilisation).

Les résultats se trouvent résumés dans les tableaux suivants (tableaux XI et XII) :

TABLEAU XI

*Tableau d'appréciation du taux d'anticorps sériques
par la réaction de déviation du complément*

Observations	Sérum témoin avant immunisation	Sérum en cours d'immunisation	Sérum en fin d'immunisation (30 jours)	Sérum après immunisation (8 à 15 j. après)
n° 1	++	Réaction non pratiquée	0	Réaction non pratiquée
n° 2	0	Réaction non pratiquée	0	Réaction non pratiquée
n° 3	0	Réaction non pratiquée	0	Réaction non pratiquée
n° 5	+	Réaction non pratiquée	+	Réaction non pratiquée
n° 6	+	Réaction non pratiquée	++	Réaction non pratiquée
n° 8	++	Réaction non pratiquée	++	Réaction non pratiquée
n° 9	++	Réaction non pratiquée	±	Réaction non pratiquée
n° 10	++	Réaction non pratiquée	0	++
n° 11	++	Réaction non pratiquée	+++	+
n° 12	++	Réaction non pratiquée	++	Réaction non pratiquée
n° 17	0	Réaction non pratiquée	0	Réaction non pratiquée
n° 20	++	Réaction non pratiquée	+++	Réaction non pratiquée
n° 28	+	Réaction non pratiquée	++	Réaction non pratiquée

TABLEAU XII

*Tableau d'appréciation du taux d'anticorps sériques
par la réaction de déviation du complément (suite)*

Observations	Sérum témoin avant immunisation	Sérum en cours d'immunisation	Sérum en fin d'immunisation (30 jours)	Sérum après immunisation (8 à 15 j. après)
BAR... ..	0	+	+	Réaction non pratiquée
MOC... ..	++	++	++	Réaction non pratiquée
LEB... ..	0	0	+	Réaction non pratiquée
ROS... ..	0	0	+	Réaction non pratiquée
GAL... ..	0	±	±	Réaction non pratiquée
LEV... ..	+	+	++	Réaction non pratiquée
GUM... ..	+	+	++	Réaction non pratiquée
CAR... ..	+	+	++	Réaction non pratiquée
RAC... ..	+++	+++	++++	Réaction non pratiquée
PAU... ..	+++	+++	+++	Réaction non pratiquée
LEY... ..	++	++	Réaction non pratiquée	Réaction non pratiquée
COR... ..	0	++	Réaction non pratiquée	Réaction non pratiquée
ADA... ..	++	+++	+++	Réaction non pratiquée

3°) *Discussion des résultats obtenus après immunisation nasale chez l'homme.*

La réaction de fixation du complément est plus sensible que la réaction d'hémagglutination et montre dans la première série des six sujets volontaires une élévation nette du taux d'anticorps pour chaque cas. Les résultats obtenus avec la réaction de déviation du complément (semi-microméthode de Kolmer en utilisant comme antigène le médicament I.R.S. 13 concentré dix fois par lyophilisation) appliquée aux sujets ayant participé aux expérimentations cliniques sont plus nuancés, en raison sans doute de l'état infectieux des sujets. Cependant on relève chez 14 sujets sur 26 une réaction positive nette qui met en évidence le développement d'anticorps.

B) Appréciation de la protection de la souris au cours d'une infection expérimentale

Nous avons essayé de réaliser chez cet animal une infection expérimentale au moyen de *Diplococcus pneumoniae* type I souche n° 92 IPL. (collection microbienne de l'Institut Pasteur de Lyon).

Les conditions de cette infection étant bien fixées nous avons essayé de protéger cet animal contre cette infection par traitement préalable avec le médicament I.R.S. 13.

Nous avons divisé cette étude en deux parties :

- Protection de la souris traitée préalablement par le médicament I.R.S. 13.
- Protection de la souris traitée préalablement avec un lysat de *Diplococcus pneumoniae*.

a) PROTECTION DE LA SOURIS TRAITEE PREALABLEMENT PAR LE MEDICAMENT I.R.S. 13

IMMUNISATION

On utilise 52 souris albinos mâles de 18 à 20 gr.

- 26 souris ne sont pas traitées (souris témoins)
- 26 souris sont traitées par voie intraveineuse selon le schéma suivant :

1^{re} semaine :

1^{er} jour : 1^{re} injection = 0,25 ml

2^e jour : 2^e injection = 0,25 ml

3^e jour : 3^e injection = 0,50 ml

2^e semaine :

1^{er} jour : 1^{re} injection = 0,25 ml

2^e jour : 2^e injection = 0,25 ml

3^e jour : 3^e injection = 0,50 ml

3^e semaine :

1^{er} jour : 1^{re} injection = 0,25 ml

2^e jour : 2^e injection = 0,25 ml

3^e jour : 3^e injection = 0,50 ml

RÉALISATION DE L'INFECTION EXPÉRIMENTALE

On injecte par voie sous-cutanée 1 ml de chaque dilution à la fois aux animaux traités et aux animaux témoins suivant le schéma suivant (tableau XIII) :

TABLEAU XIII

<i>Dilution de la culture de <i>Diplococcus pneumoniae</i> type I n° 92</i>	<i>Traités</i>	<i>Témoins</i>
Dilution au 1/200	5	5
Dilution au 1/500	7	7
Dilution au 1/1000	7	7
Dilution au 1/2000	7	7
Nombre d'animaux.....	26	26

Résultats :

a) *Choix du temps de lecture*

L'infection expérimentale pouvant évoluer dans le temps nous avons jugé utile de choisir un temps de lecture.

La mortalité de 100 % des animaux témoins infectés avec le plus grand nombre de germes (dilution au 1/200) nous a paru un critère satisfaisant. Dans notre expérience ce temps correspond à la 72^e heure.

b) Lecture des résultats

TABLEAU XIV
Animaux témoins infectés (non traités : 26)

<i>Dilution de la culture de Diplococcus pneumoniae type I n° 92</i>	<i>Survie</i>	<i>Pourcentage de mortalité</i>
Dilution au 1/200	0 sur 5 animaux	100 %
Dilution au 1/500	1 sur 7 animaux	86 %
Dilution au 1/1000	7 sur 7 animaux	0 %
Dilution au 1/2000	7 sur 7 animaux	0 %

TABLEAU XV
Animaux témoins infectés (total : 26)

<i>Dilution de la culture de Diplococcus pneumoniae type I n° 92</i>	<i>Survie</i>	<i>Pourcentage de mortalité</i>
Dilution au 1/200	3 sur 5 animaux	40,0 %
Dilution au 1/500	3 sur 7 animaux	57,0 %
Dilution au 1/1000	6 sur 7 animaux	14,2 %
Dilution au 1/2000	7 sur 7 animaux	0,0 %

c) Construction de courbes de mortalité

Sur papier millimétré, on porte en ordonnées le pourcentage de mortalité et en abscisses le nombre de germes injectés. On obtient deux courbes sigmoïdes démontrant la meilleure résistance des animaux vaccinés. (Graphique N° 1).

d) Calcul de la DL 50

La dose léthale 50 est déterminée sur une droite établie, en portant sur un papier millimétré :

- En ordonnées : Les probits du pourcentage de mortalité.
 - En abscisses : Logarithme du nombre de germes.
- (Graphique N° 2).

Les résultats sont indiqués dans les tableaux XVI et XVII :

TABLEAU XVI

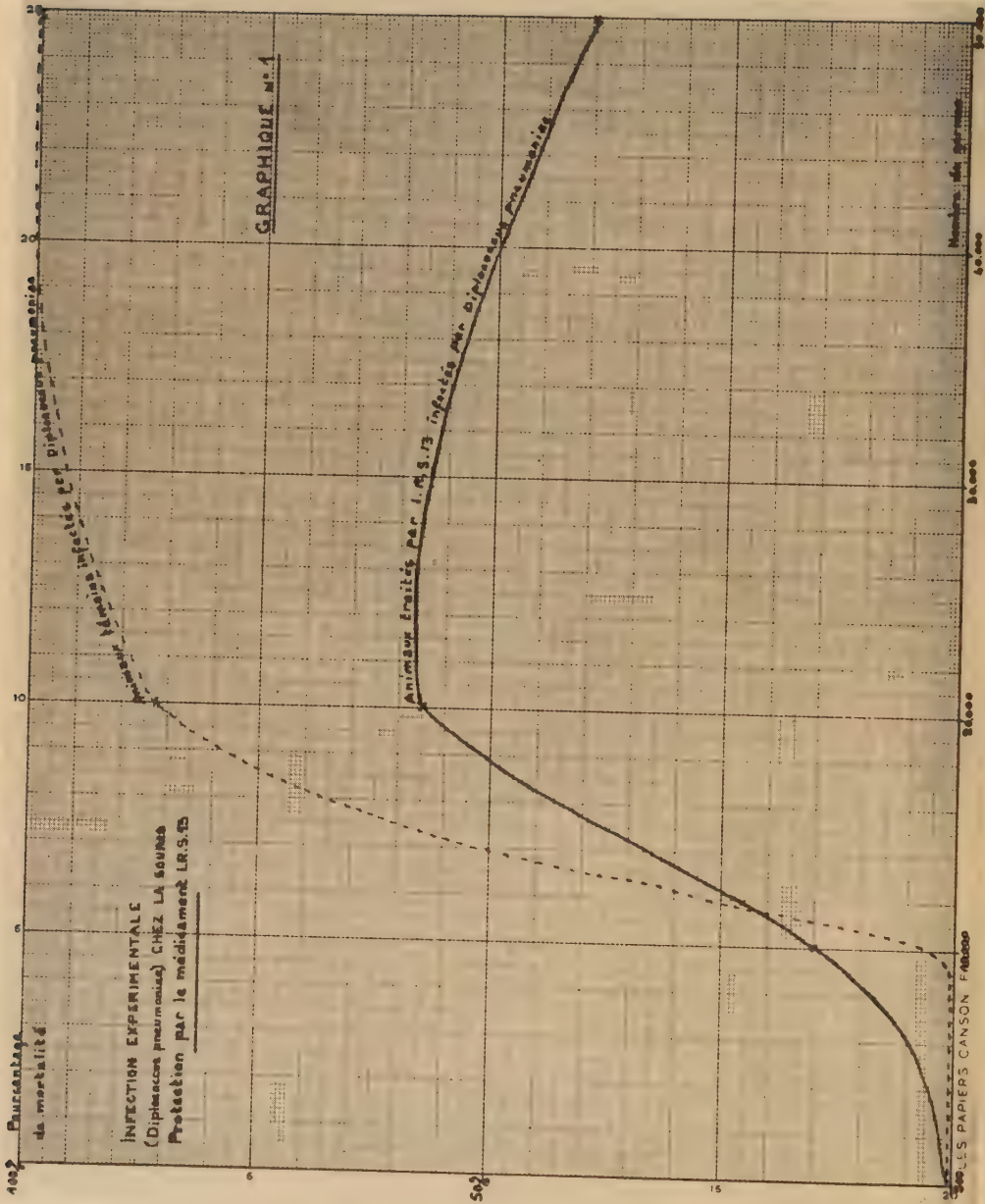
Animaux témoins non traités infectés (26)

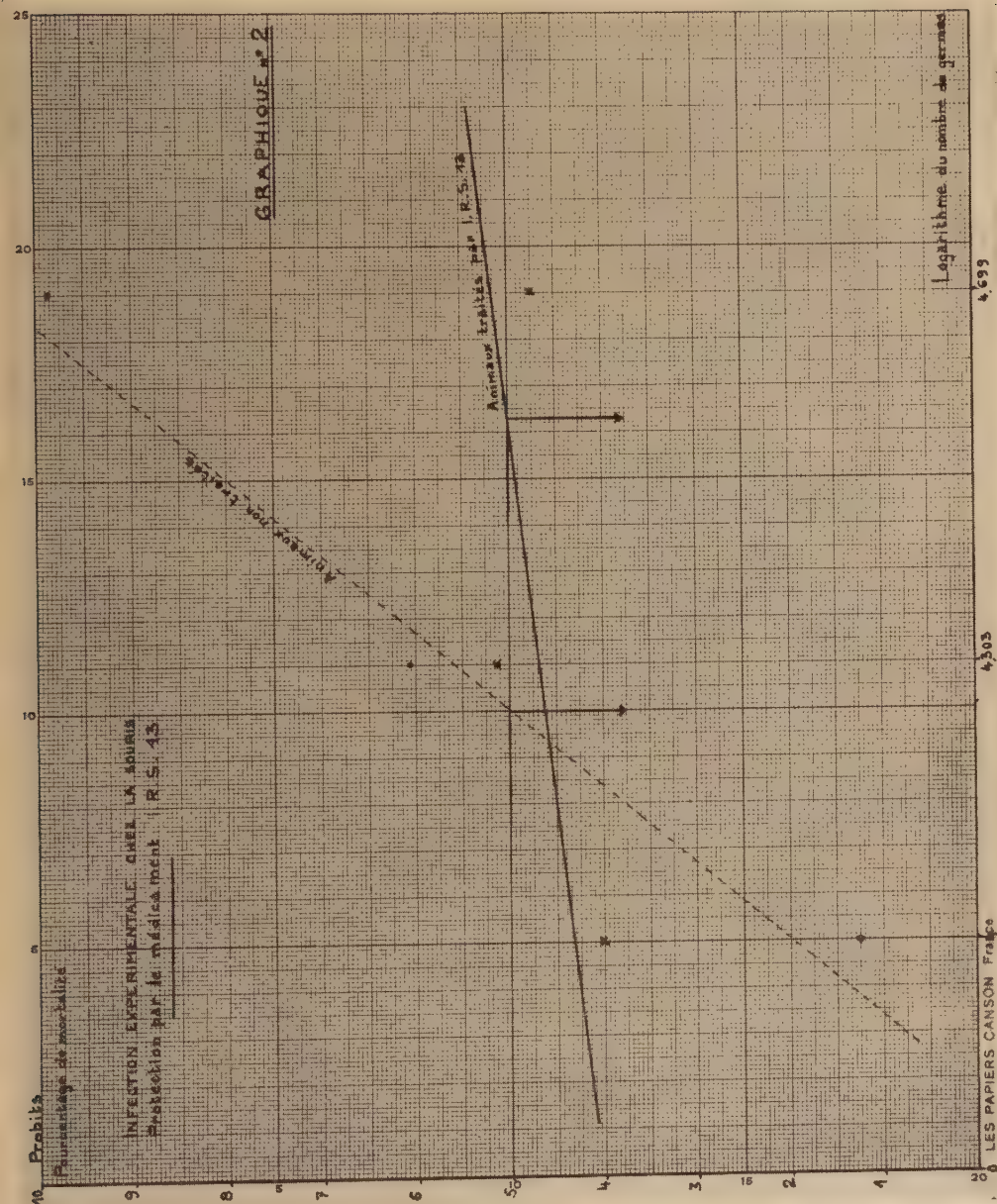
<i>Dilution de la culture de Diplococcus pneumoniae type I n° 92</i>	<i>Nombre de germes</i>	<i>Logarithme du nombre de germes</i>	<i>Pourcentage de mortalité</i>	<i>Probits</i>
Dilution 1/200	50 000	4,699	100 %	9,87
Dilution 1/500	20 000	4,303	86 %	6,08
Dilution 1/1000	10 000	4,000	0 %	1,25

TABLEAU XVII

Animaux traités infectés (26)

<i>Dilution de la culture de Diplococcus pneumoniae type I n° 92</i>	<i>Nombre de germes</i>	<i>Logarithme du nombre de germes</i>	<i>Pourcentage de mortalité</i>	<i>Probits</i>
Dilution 1/200	50 000	4,699	40,0 %	4,749
Dilution 1/500	20 000	4,303	57,0 %	5,187
Dilution 1/1000	10 000	4,000	14,2 %	3,962





En se reportant sur les deux droites ainsi construites nous trouvons les résultats suivants :

<i>Animaux témoins</i>	DL 50 = Probits 5 pour les animaux témoins est de 4,25, soit 17 800 germes
<i>Animaux traités</i>	DL 50 = Probits 5 pour les animaux vaccinés est de 4,565, soit 36 800 germes

b) PROTECTION DE LA SOURIS VACCINÉE AVEC LE LYSAT DE DIPLOCOCCUS PNEUMONIAE TYPE I

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

On utilise des souris albinos mâles de 18 à 20 gr.

33 souris ont été utilisées comme témoins non vaccinées, 35 souris sont vaccinées par voie intra-veineuse au moyen de lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I préparé suivant le mode opératoire indiqué par le fabricant (lysat par le glyocolle).

Les animaux sont vaccinés suivant le protocole expérimental suivant :

1^{re} semaine

1^{re} injection intra-veineuse : 0,2 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

2^e injection intra-veineuse : 0,2 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

3^e injection intra-veineuse : 0,4 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

2^e semaine

1^{re} injection intra-veineuse : 0,2 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

2^e injection intra-veineuse : 0,2 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

3° injection intra-veineuse : 0,4 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

3° semaine

1^{re} injection intra-veineuse : 0,2 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

2° injection intra-veineuse : 0,2 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

3° injection intra-veineuse : 0,4 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

4° semaine

Repos

5° semaine

Injection intra-veineuse de rappel : 0,5 ml lysat de *Diplococcus pneumoniae* type I

6° semaine

Réalisation de l'infection expérimentale.

Une culture de *Diplococcus pneumoniae* type I souche 92 est effectuée sur bouillon T. La culture de 24 heures est diluée au :

1/200 - 1/800 - 1/1000

au moyen de soluté isotonique de chlorure de sodium.

On injecte 1 ml de chaque dilution par voie sous-cutanée aux animaux témoins (33) et aux animaux traités (35).

TABLEAU XVIII

<i>Dilution de la culture de Diplococcus pneumoniae type I n° 92</i>	<i>Traités</i>	<i>Témoins</i>
Dilution au 1/200	12	12
Dilution au 1/800	11	11
Dilution au 1/1000	12	10

Résultats.

La lecture est faite le 5^e jour.

Les animaux témoins infectés avec le plus grand nombre de germes, présentent une mortalité de 50 %. Les pourcentages sont exprimés dans le tableau suivant (tableau XIX) :

TABLEAU XIX

<i>Dilution de la culture de Diplococcus pneumoniae type I n° 92</i>	<i>Témoins infectés non traités</i>	<i>Témoins traités infectés</i>
Dilution 1/200	6 survivants sur 12	6 survivant sur 12
Dilution 1/800	9 survivants sur 11	11 survivants sur 11
Dilution 1/1000	4 survivants sur 10	12 survivants sur 12

L'évolution de l'infection expérimentale aboutit à un pourcentage de mortalité plus important pour les animaux témoins infectés.

Le tableau suivant résume les résultats observés (tableau XX) :

TABLEAU XX

<i>Dilution de la culture de Diplococcus pneumoniae type I n° 92</i>	<i>Animaux témoins infectés non traités</i>	<i>Pourcentage de mortalité des animaux non traités</i>	<i>Animaux traités infectés</i>	<i>Pourcentage de mortalité des animaux traités</i>
Dilution 1/200	0 survivant sur 12	100 %	1 survivant sur 12	91,7 %
Dilution 1/1000	2 survivants sur 10	80 %	12 survivants sur 12	100 %

c) DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS AU COURS DE L'INFECTION EXPERIMENTALE

Malgré le caractère excessivement sévère de l'infection pneumococcique chez la souris, nous observons une protection aussi bien par l'emploi du médicament I.R.S. 13 (mélange de lysats bactériens) que par le lysat pneumococcique pneumocoque type I obtenu par le glyocolle.

C) **Appréciation de la stimulation de la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial de la souris.**

Principe.

Nous avons choisi la technique de Halpern, G. Biozzi et coll. permettant une évaluation quantitative de la stimulation.

Les colloïdes formés de particules inertes, carbone et métaux colloïdaux, colorants dits vitaux, etc. sont phagocytés suivant une fonction exponentielle régulière de la concentration par rapport au temps, qui peut être exprimé par les équations :

$$\begin{aligned} 1) \quad C &= C_0 \times 10^{-Kt} \\ \log C_0 - \log C \\ 2) \quad \frac{\log C_0 - \log C}{t - t_0} &= K \end{aligned}$$

C = concentration sanguine du colloïde en mg/ml après t minutes et C_0 la concentration initiale.

La constante K de ces équations, qui définit la pente de la courbe d'élimination en coordonnées semi-logarithmiques mesure l'activité phagocytaire, dénommée indice phagocytaire.

Technique

On injecte par voie veineuse à la souris albinos mâle de 20-25 g, une suspension d'encre de chine correspondant à 8 mg de carbone pour 100 g.

Cette suspension est préparée de la manière suivante :

— 1 ml d'encre de chine est diluée au 1/20 dans du soluté physiologique, contenant 1 % de gélatine. L'encre utilisée est de marque Pelikan, dont les particules d'environ 200 Å se montrent

parfaitement dispersées et de taille homogène. On injecte 0,5 ml de cette suspension par animal.

Les prélèvements de sang sont effectués aux temps de 1 - 5 - 10 - 20 minutes après injection, par ponction du plexus veineux retro-orbitaire à l'aide d'une micro-pipette de verre de 0,025 ml.

Le sang est laqué dans 2 ml de carbonate de soude à 1 p. 1000 et les dosages de carbone ont été effectués à l'aide de l'électrophotomètre Lumétron 402 E, en lumière rouge (620 M).

Une courbe d'étalonnage a été faite avec des dilutions d'encre de chine dans du carbonate de soude à 1 pour mille et contenant 0,025 ml de sang pour 2 ml de carbonate. (Voir graphique N° 3).

Courbe d'étalonnage carbone mg/ml de sang	Pourcentage de transmission
0,5	76
1,0	62
1,5	50
2,0	42
2,5	34
3,0	26,5
3,5	22
4,0	18,5

Le jour de l'essai, 40 souris ont été réparties en deux lots de 20.

- 1 lot est considéré comme témoin et reçoit par voie sous-cutanée 0,5 ml d'une solution glyocollique stérile à 10 %.
- 1 lot est traité par 0,5 ml I.R.S. 13 concentré 5 fois par voie sous-cutanée.

Immédiatement après, un groupe de 5 souris du lot témoin et un autre du lot essai reçoit par voie veineuse l'encre de chine. Les prélèvements sanguins sont effectués comme il a été indiqué plus haut. Ainsi, 5 souris de chaque lot sont examinées au t 0 heure

5	"	"	"	"	t 24	"
5	"	"	"	"	t 48	"
5	"	"	"	"	t 72	"

On établit aussi aux temps indiqués la constante K pour chaque animal (Index phagocytaire).

Résultats

Les résultats figurent dans le tableau suivant (tableau XXI).

Le graphique N° 4 représente l'activité phagocytaire après stimulation du système réticulo-endothélial en portant en ordonnées les constantes K et en abscisses le temps.

TABLEAU XXI

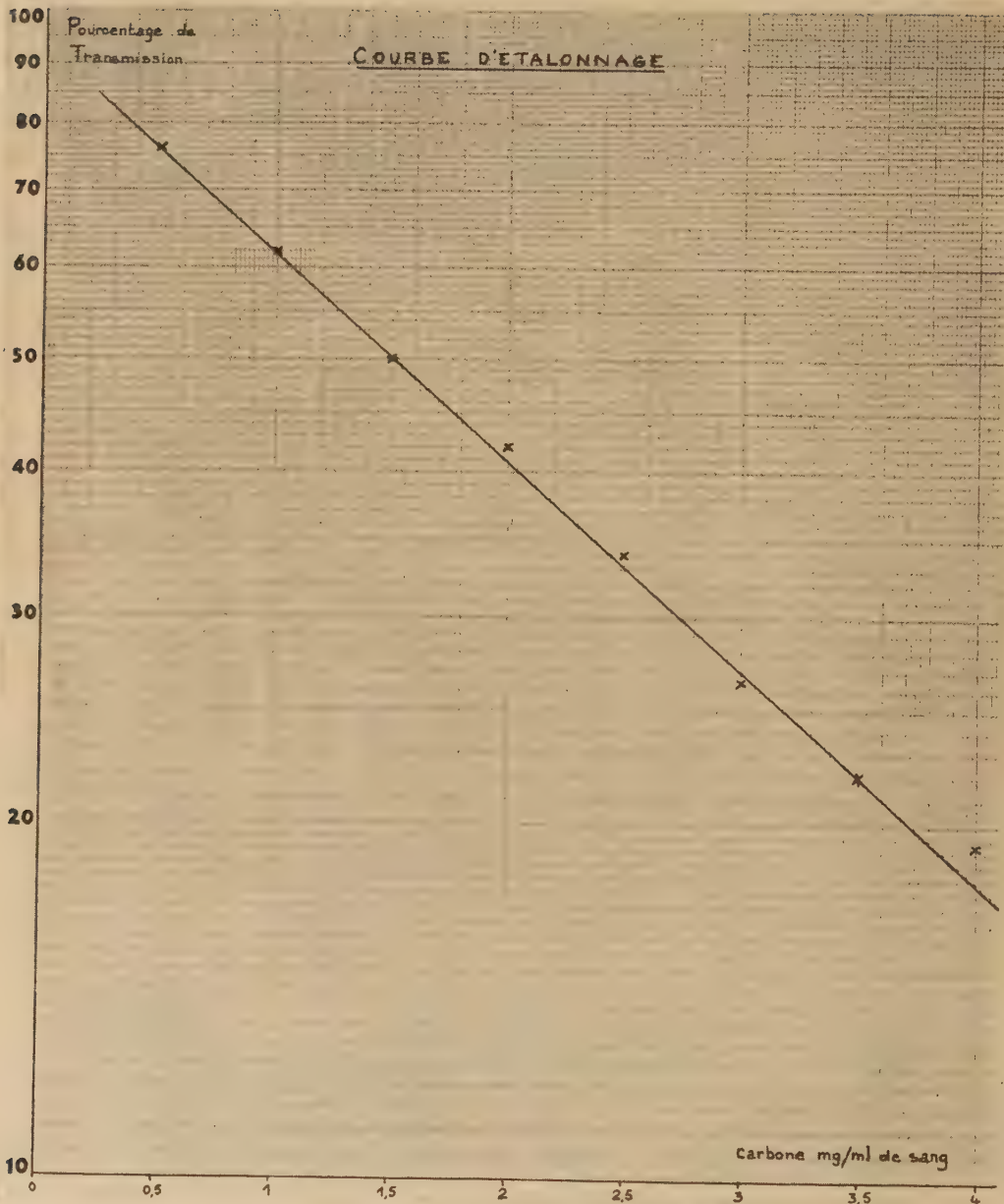
Indice phagocytaire (K)

0 heure	Moyenne 10 souris = 0,0225	
	Témoins (moyenne 5 souris)	Traités (moyenne 5 souris)
24 heures	0,0237	0,0196
48 heures	0,0239	0,0375
72 heures	0,0232	0,0274

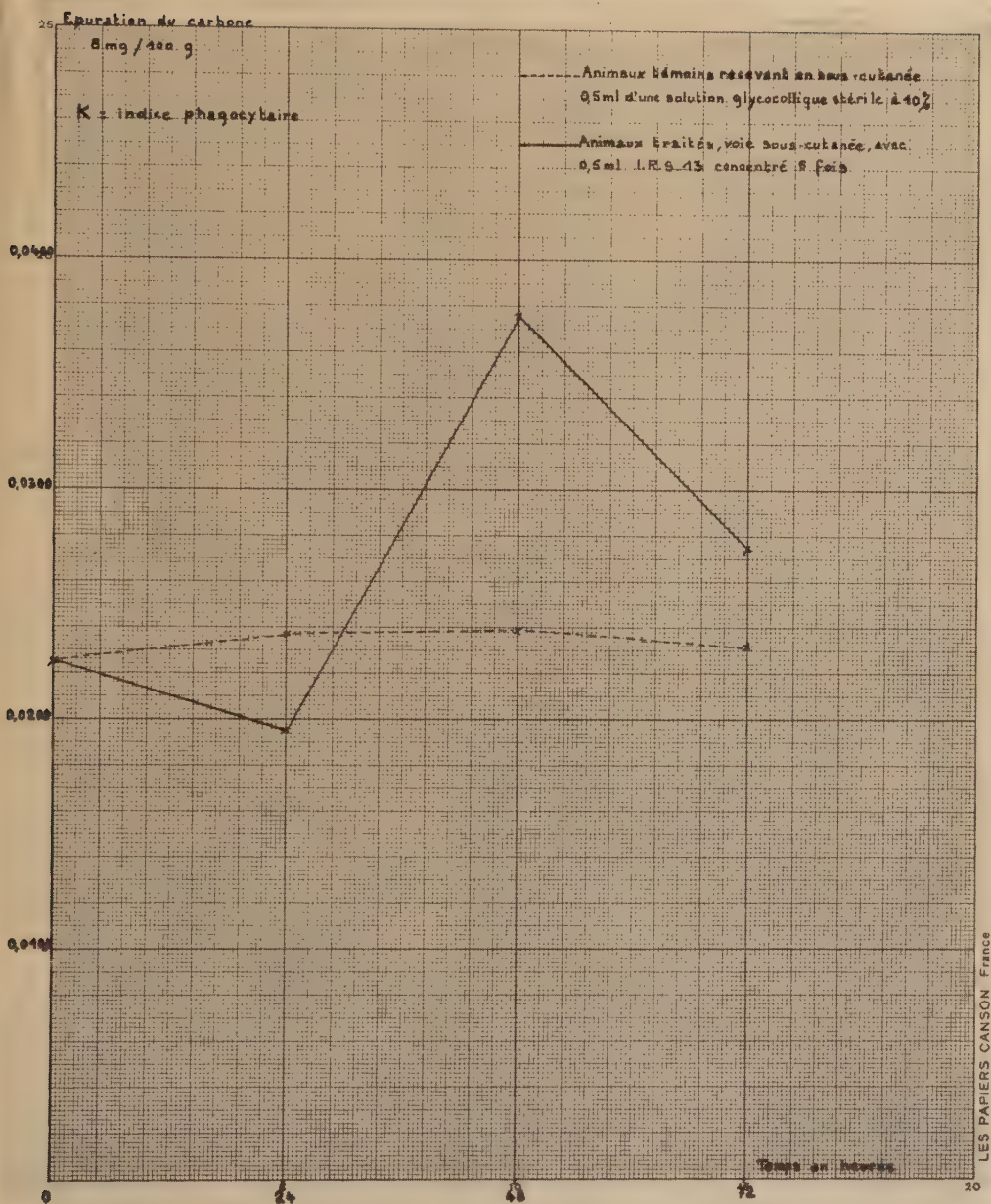
Discussion

Cette étude montre la réalité de la stimulation de la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial par le médicament I.R.S. 13. Il est à noter qu'elle débute 24 heures après l'injection et atteint son maximum à la 48^e heure, pour revenir sensiblement à un taux normal à la 72^e heure. Cette appréciation quantitative réalisée grâce à la technique de Halpern est la meilleure preuve d'une stimulation réelle des cellules hystiocytaïres appartenant au système complexe réticulo-endothélial.

GRAPHIQUE N° 3



GRAPHIQUE N° 4



TROISIEME PARTIE

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE PREMIER

MODALITES DE L'EXPERIMENTATION CLINIQUE

A) Choix des sujets

Cette partie de notre travail est consacrée à l'étude d'observations cliniques prises dans le Service du Professeur MOUNIER-KUHN (Clinique O.R.L. Universitaire de l'Hôpital Edouard-Herriot). Les sujets choisis furent des consultants, malades ambulatoires. Nous n'avons retenu qu'un nombre limité de sujets qui se sont soumis spontanément aux contraintes imposées par l'expérimentation.

Nos sujets ont été divisés en trois groupes suivant les modalités de l'expérimentation thérapeutique qui a porté dans tous les cas sur le médicament I.R.S. 13 administré par voie nasale.

Ces trois groupes furent les suivants :

Premier groupe :

10 sujets ayant subi un traitement curatif court
(3 à 15 jours)

Deuxième groupe :

12 sujets ayant subi un traitement curatif prolongé
(30 jours)

Troisième groupe :

10 sujets ayant subi un traitement préventif prolongé
(30 jours)

Nous avons également étudié les observations provenant de travaux cliniques antérieurs (*) au cours desquels fut également admi-

(*) Nous remercions M. le Professeur PORTMANN (Bordeaux), M. le Professeur BOURGUET (Rennes), M. le Professeur APPAIX (Marseille), de nous avoir confié leurs observations personnelles.

nistré par voie nasale le médicament I.R.S. 13. Nous avons pensé que cette confrontation avec nos observations personnelles était particulièrement intéressante et permettait une analyse statistique des résultats plus satisfaisante.

B) Matériel expérimental et mode d'administration

Le médicament I.R.S. 13 * destiné à l'expérimentation clinique nous a été fourni en flacon pressurisé sous azote contenant 20 ml de principe actif. Ce flacon est muni d'une valve doseuse de 0,3 ml. Ce conditionnement sous pression permet le dosage et la dispersion du principe actif dans chaque narine.

La présence d'azote assure stérilité et stabilité de la solution antigénique.

Le nombre des pulvérisations dans chaque narine fut le suivant :

- *Traitement curatif court* (3 à 15 jours) : 10 sujets
5 pulvérisations par jour.
- *Traitement curatif prolongé* (30 j.) : 12 sujets
5 pulvérisations par jour pendant 3 à 5 j.
3 pulvérisations jusqu'à la fin du traitement.
- *Traitement préventif* (30 j.) : 10 sujets
3 pulvérisations par jour.

(*) I.R.S. 13 = Médicament Solygène O.R.L. — Laboratoires SARBACH.

CHAPITRE II

ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS CLINIQUES ET DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

Au cours de cette étude analytique nous présentons les observations numérotées dans l'ordre chronologique de leur réalisation.

Nous avons joint à ces observations les résultats des examens (bactériologiques et immunologiques) qui ont été pratiqués chez certains malades. Techniques et résultats de ces examens ont été rapportés précédemment (voir étude expérimentale, Deuxième partie, appréciation du taux d'anticorps page 55).

OBSERVATION n° 1 : M. F... D., 24 ans.

Pas d'antécédents sparticulièrement notés. S'est présenté à la consultation le 1^{er} février 1966 pour un épisode de rhinopharyngite grippale qui a été traité uniquement avec I.R.S. 13, cinq fois par jour.

Après une phase d'accentuation de la rhinorrhée, de la pharyngite et du larmolement pendant deux jours, la guérison a été totale en trois jours. Le traitement a été prolongé avec I.R.S. 13 trois fois par jour pendant quarante jours.

Depuis, aucune récidence ne s'est manifestée.

Examens bactériologiques et immunologiques

<i>Prélèvement nasopharyngé :</i>	1-2-66	Staphylocoque doré	{	mannitol +
				coagulase —
	11-3-66	Staphylocoque doré	{	mannitol +
				coagulase +
<i>Appréciation des anticorps sériques</i>	{	1-2-66	Déviatiion du complément	++
	{	8-3-66	Déviatiion du complément	0

Il faut signaler que ce malade avait reçu précédemment Lantigen B.

OBSERVATION n° 2 : M. M..., 48 ans.

Pas d'antécédents notables. Est venu consulter le 1^{er} février 1966 pour des épisodes O.R.L. à répétition : rhinopharyngites, sinusites. Mais le sujet, le jour de la consultation, ne présentait aucun épisode aigu infectieux. Il a été pratiqué un traitement I.R.S. 13 trois fois par jour pendant trente jours.

Les deux premiers sjours, apparition d'une rhinorrhée et d'un larmoiement important qui obligent le sujet à arrêter la thérapeutique vers le dixième jour. Au quinzième jour, reprise des pulvérisations à la même fréquence ; dès lors, très bonne tolérance jusqu'au trentième jour, sans aucun symptôme clinique. Depuis la fin de ce traitement et jusqu'à ce jour le sujet n'a eu aucune manifestation aiguë d'une atteinte infectieuse de la sphère O.R.L.

Examens bactériologiques et immunologiques

<i>Prélèvement nasopharyngé :</i>	1-2-66	Staphylocoque blanc	{	mannitol —
				coagulase —
	8-3-66	Staphylocoque blanc	{	mannitol +
				coagulase +
<i>Appréciation des anticorps sériques</i>	1-2-66	Déviatiion du complément	0	
	8-3-66	Déviatiion du complément	0	

OBSERVATION n° 3 : M. F..., 35 ans.

Sujet sain.

A commencé un traitement préventif le 1^{er} février 1966 avec I.R.S. 13, trois fois par jour pendant un mois ; quatre premiers sjours : larmoiements, éternuements, picotements du nez dont la faible intensité n'a pas arrêté les pulvérisations. Au cours du traitement et dans la période qui a suivi le traitement, le sujet a présenté deux épisodes grippaux.

Examens bactériologiques et immunologiques

<i>Prélèvement nasopharyngé :</i>	1-2-66	Staphylocoque doré	{	mannitol +
				coagulase +
		Streptocoque non hémolytique		
	5-3-66	Staphylocoque	{	mannitol +
				coagulase +
<i>Appréciation des anticorps sériques</i>	1-2-66	Déviatiion du complément	0	
	8-3-66	Déviatiion du complément	0	

OBSERVATION n° 4 : M. R..., W..., 55 ans.

Rhinopharyngites fréquentes. A commencé un traitement le 1^{er} février 1966. N'a pas eu de réactions vaccinales de début. Mais dans la suite on note plusieurs épisodes infectieux O.R.L.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 1-2-66 Staphylocoque { mannitol +
coagulase +
Streptocoque non hémolytique

Appréciation des anticorps sériques { N'a pas été pratiquée.

OBSERVATION n° 5 : M^{me} CH... Maris, 62 ans.

Sujet sain.

A commencé le traitement le 1^{er} février 1966. Les deux premiers jours, importantes réactions avec : larmolements, rhinorrhée, éternuements et petite hyperthermie. Mais les pulvérisations n'ont pas été arrêtées et le rythme poursuivi normalement, les signes ayant disparu au quatrième jour. Depuis, n'a pas eu de nouvel épisode O.R.L.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 1-2-66 Staphylocoque { mannitol —
coagulase —
Streptocoque
11-3-66 Pas de germe.

Appréciation des anticorps sériques { 2-2-66 Déviation du complément +
11-3-66 Déviation du complément +

OBSERVATION n° 6 : M. A... P..., 52 ans.

Sujet sain.

Traitement commencé le 5 février 1966, qui s'est déroulé sans aucune réaction ni incident, au rythme de trois pulvérisations par jour pendant trente jours.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 5-2-66 Staphylocoque { mannitol —
coagulase —
Streptococcus faecalis groupe D
12-3-66 Pas de germe.

Appréciation des anticorps sériques { 6-2-66 Déviation du complément +
12-3-66 Déviation du complément +

OBSERVATION n° 7 : M^{lle} P... Michèle, 31 ans.

Vient consulter pour une rhinopharyngite. Il est pratiqué un traitement curatif le 10 février 1966, à raison de cinq pulvérisations par jour pendant six jours. Les deux premiers jours, larmoiements importants et rhinorrhée. Le troisième jour les signes s'amendent.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 10-2-66 Staphylocoque { mannitol +
coagulase —
Streptocoque β hémolytique

Appréciation des anticorps sériques { N'a pas été pratiquée.

OBSERVATION n° 8 : M^{lle} B... Chantal, 17 ans.

S'est présentée à la consultation pour une poussée sinusitique aiguë au cours d'une sinusite chronique maxillo-ethmoïdale évoluant depuis de nombreuses années et dont les traitements classiques n'avaient pu la soulager. Il a été institué un traitement curatif avec I.R.S. 13 cinq fois par jour pendant trois jours, suivi d'un traitement avec I.R.S. 13 trois fois par jour pendant trente jours. La guérison de cet épisode a été obtenue en trois jours. Dans la suite, on note plusieurs récides que la malade traite avec I.R.S. 13. Toutes ces récides ont avorté en vingt-quatre heures sans laisser aucun signe clinique.

L'opacité diaphanoscopique avait d'ailleurs très nettement régressé, de même que les signes radiologiques.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 13-2-66 Staphylocoque blanc { mannitol —
coagulase —
Bacilles Gram —
Streptocoque non hémolytique

24-3-66 Staphylocoque { mannitol —
coagulase —
Streptocoque β hémolytique

Appréciation des anticorps sériques { 13-2-66 Déviation du complément ++
6-3-66 Déviation du complément ++
24-3-66 Déviation du complément +

OBSERVATION n° 9 : M. D... Gérard, 14 ans.

Vient consulter pour un épisode aigu de rhinopharyngite, chez un garçon dont la vie est émaillée d'accidents infectieux O.R.L. multiples à la fréquence importante : le dernier mois avant la consultation, le sujet signale des épisodes survenant tous les quinze jours.

I.R.S. 13 a été administré d'emblée sans aucun autre traitement, à raison de trois pulvérisations par jour pendant trente jours. Il n'y a eu aucune réactions de début, et depuis le malade n'a pas présenté d'accident O.R.L.

Examens bactériologiques et immunologiques

<i>Prélèvement nasopharyngé :</i>		10-2-66	Pas de pousse	
		16-3-66	Staphylocoque	{ mannitol — coagulase —
		2-5-66	Staphylocoque	
			Streptococcus faecalis groupe D	{ mannitol + coagulase +
			Streptocoque.	
<i>Appréciation des anticorps sériques</i>	{	11-2-66	Dévation du complément	++
		6-3-66	Dévation du complément	±
		16-3-66	Dévation du complément	++

OBSERVATION n° 10 : M. D... Christian, 18 ans.

S'est présenté à la consultation pour un coryza allergique surinfecté. Il a été institué un traitement unique avec pulvérisations d'I.R.S. 13 trois fois par jour pendant trente jours. Les deux premiers jours ont été marqués par des signes de réaction : éternuements, rhinorrhée, larmolements, discrète hyperthermie. Ces signes se sont amendés dès le deuxième jour. Mais depuis ce traitement le sujet a présenté plusieurs épisodes de coryza sans signe clinique de surinfection.

Examens bactériologiques et immunologiques

<i>Prélèvement nasopharyngé :</i>		12-2-66	Pas de pousse.	
		16-3-66	Staphylocoque	{ mannitol + coagulase +
			Streptocoque	
		2-5-66	Staphylocoque	{ mannitol + coagulase +
<i>Appréciation des anticorps sériques</i>	{	12-2-66	Dévation du complément	++
		6-3-66	Dévation du complément	0
		16-3-66	Dévation du complément	++

OBSERVATION n° 11 : D... Pascal, 11 ans.

Sans antécédent particulier. Sur ce jeune sujet sain il est pratiqué un traitement avec I.R.S. 13 trois fois par jour pendant trente jours. Aucune réaction n'a été notée, et depuis cet enfant n'a présenté aucun accident infectieux O.R.L. habituel.

Examens bactériologiques et immunologiques

<i>Prélèvement nasopharyngé :</i>	12-2-66	Streptocoque	
	16-3-66	Staphylocoque	{ mannitol + coagulase +
		Streptocoque	
	12-2-66	Déviati on du complément	++
	6-3-66	Déviati on du complément	+++
<i>Appréciati on des anticorps sériques</i>	10-3-66	Déviati on du complément	+

OBSERVATION n° 12 : M^{me} D... Danièle, 25 ans.

Antécédent de sinusite chronique avec très nette opacité frontale sinu-sienne à la diaphanoscopie. Au moment de la consultation pour un épisode aigu, cette femme est enceinte de quatre mois ; elle a donc eu un traitement curatif prolongé avec I.R.S. 13 cinq fois par jour pendant six jours, puis trois fois pas jour pendant trente jours. Cet épisode aigu guérit en trois jours sans aucune réaction. Le traitement a été poursuivi, mais on note dans les suites des rechutes toutes arrêtées en vingt-quatre heures avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 dans la journée.

Il faut également signaler une bronchite aiguë fébrile, un mois après le traitement, bronchite jugulée uniquement avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour en quatre jours accompagnées d'un traitement expectorant et tussilégique.

Radiologie : les clichés successifs des sinus ont montré une nette amélioration des symptômes frontaux.

Examens bactériologiques et immunologiques

<i>Prélèvement nasopharyngé :</i>	8-3-66	Staphylocoque	{ mannitol + coagulase +
	11-3-66	Pas de pousse.	
	24-3-66	Staphylocoque	{ mannitol + coagulase +
		Streptocoque	
		Streptococcus faecalis	
		Corynébactérie saprophyte	
	2-5-66	Staphylocoque	{ mannitol + coagulase +
		Streptocoque	
<i>Appréciati on des anticorps sériques</i>	2-3-66	Déviati on du complément	++
	24-3-66	Déviati on du complément	++

OBSERVATION n° 13 : *M. P... Delphin, 43 ans.*

Sans antécédent remarquable. Cet homme vient consulter pour une angine. Un traitement curatif de cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour pendant six jours est institué. Guérison totale en trois jours sans aucun signe de larmolement ou de rhinorrhée. Le traitement fut prolongé avec trois pulvérisations par jour d'I.R.S. 13, pendant un mois. Depuis six mois ce malade n'a jamais représenté d'accident infectieux O.R.L.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé :	1-3-66	Pas de pousse.	
	21-4-66	Staphylocoque	} mannitol + coagulase +
		Streptocoque	
Appréciation des anticorps sériques	{	N'a pas été pratiquée.	

OBSERVATION n° 14 : *enfant Cl. P..., 3 ans.*

Est amenée par son père à la consultation (comme ses frères et sœurs), car cet enfant présente très fréquemment des accidents infectieux de la sphère O.R.L. : rhinopharyngites, angines, otites. Les traitements classiques comportant une large antibiothérapie jugulent chaque épisode infectieux mais n'en diminuent pas la fréquence.

Un traitement avec trois pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour pendant trente jours est institué. Depuis, le père signale des rechutes, moins fréquentes, et qui sont toutes guéries en vingt-quatre heures par cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 dans la journée.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé :	3-3-66	Staphylocoque	} mannitol + coagulase +
		Streptocoque	
		Bacilles Gram —	
	21-4-66	Corynébactérie saprophyte	
Appréciation des anticorps sériques	{	N'a pas été pratiquée.	

OBSERVATION n° 15 : *enfants Blandine P..., 13 ans.*

OBSERVATION n° 16 : *enfant Marie-Thérèse P..., 13 ans.*

Sœurs jumelles faisant partie de la même famille que le sujet précédent. Leur père les amène pour les mêmes raisons.

I.R.S. 13 fut administré suivant la même posologie et les résultats ont été identiques ; la guérison a été obtenue. Des rechutes ont été jugulées en vingt-quatre heures avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 dans la journée.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 3-3-66 Blandine : Streptocoque
 3-3-66 M.-Thérèse : Pas de pousse.
 17-3-66 M.-Thérèse : Staphylocoque } mannitol +
 Streptocoque } coagulase +
 21-4-66 Blandine : pas de pousse.
Appréciation des anticorps sériques } N'a pas été pratiquée.

OBSERVATION n° 17 : *enfant V. P...*, 5 ans.

Quatrième enfant de cette famille qui a posé le même problème et chez qui on a observé les mêmes résultats.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 3-3-66 Staphylocoque } mannitol +
 Levure } coagulase +
 17-3-66 Streptocoques
 21-4-66 Staphylocoque } mannitol +
 } coagulase +
Appréciation des anticorps sériques } 3-3-66 Déviation du complément 0
 } 17-3-66 Déviation du complément 0

OBSERVATION n° 18 : *enfant B. P...*, 6 ans.

Cinquième enfant. L'observation est identique en tous points aux quatre autres.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 3-3-66 Staphylocoque } mannitol +
 Streptocoque } coagulase +
 17-3-66 Staphylocoque } mannitol +
 Streptocoque } coagulase +
Appréciation des anticorps sériques } N'a pas été pratiquée.

OBSERVATION n° 19 : *enfant P... Didier, 4 ans.*

Comme ses frères et sœurs, est amené à la consultation. Mais cet enfant présente des crises d'asthme fréquentes, surtout la nuit. Ces crises d'asthme sont traitées par un spécialiste (ses frères et sœurs n'ont pas présenté de manifestations cliniques allergiques). Sur ce terrain délicat, le protocole a été modifié : une pulvérisation par jour d'I.R.S. 13 pendant quatre jours. Aucune réaction n'ayant été notée, on passe à deux pulvérisations par jour, puis trois jusqu'à la fin du traitement de trente jours. Aucun incident n'est intervenu au cours de ce traitement. Le résultat sur les épisodes infectieux O.R.L. est excellent. L'épisode initial fut guéri en dix jours et toute rechute ultérieure enrayée en vingt-quatre heures. A noter que la fréquence des crises d'asthme a diminué, de même que leur intensité, laissant penser que l'asthme était en partie à « commande infectieuse rhino-pharyngée ».

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé :	3-3-66	Staphylocoque	} mannitol + coagulase +
	17-3-66	Streptocoque	
	21-4-66	Pas de pousse.	

Appréciation des anticorps sériques	}	N'a pas été pratiquée.

OBSERVATION n° 20 : *ADJ... Sophie, 22 ans.*

A l'occasion d'une rhinopharyngite, institution d'un traitement pendant quinze jours. Pulvérisation d'I.R.S. 13 cinq fois par jour. La guérison complète a été obtenue en quatre jours.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé :	7-3-66	Streptocoque	
	21-3-66	Staphylocoque +	} mannitol + coagulase —
		Corynébactérie saprophyte	

Appréciation des anticorps sériques	}	7-3-66	Déviati on du complément ++
		21-3-66	Déviati on du complément ==++

OBSERVATION n° 21 : *J. AR... Maria, 9 ans.*

Suivie à la consultation du service depuis janvier 1964 pour de multiples accidents infectieux de la sphère O.R.L. (otites à répétition, sinusites, rhino-pharyngites) .

En 1965, on notait une rétraction du tympan gauche et des dépôts muco-purulents dans les fosses nasales.

Le 7 mars 1966, institution du traitement avec trois pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour pendant quinze jours.

Le 14 avril 1966, l'examen O.R.L. ne montre plus aucun dépôt et l'enfant n'a pas présenté d'épisodes infectieux depuis cette date.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé :	7-3-66	Staphylocoque	{	mannitol +
		Bacille Gram —		coagulase +
Appréciation des anticorps sériques	{	N'a pas été pratiquée.		

OBSERVATION n° 22 : M. D... J.-M., 23 ans.

Chez un sujet sain, traitement avec I.R.S. 13, trois pulvérisations par jour pendant trente jours. On note des réactions pendant quarante-huit heures : rhinorrhée, larmolement. N'a plus présenté d'épisodes O.R.L.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé :	4-3-66	Staphylocoque	{	mannitol +
	11-3-66	Pas de pousse.		coagulase +
Appréciation des anticorps sériques	{	N'a pas été pratiquée.		

OBSERVATION n° 23 : J.-C... Annie, 20 ans.

A présenté le 10 mars 1963 un épisode infectieux rhinopharyngé avec température à 40°, dysphagie, rhinite. Mise au traitement avec cinq pulvérisations par jour d'I.R.S. 13 pendant huit jours. Guérison. N'a pas prolongé le traitement.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé :	10-3-66	Staphylocoque	{	mannitol —
				coagulase —
Appréciation des anticorps sériques	{	N'a pas été pratiquée.		

OBSERVATION n° 24 : *G... Eliane* .

A été vue le 20 mai 1966 à la consultation pour des angines fréquentes avec température, céphalées, baisse de l'état général, adénopathies, dysphagie, pharyngite. La guérison a été obtenue en quatre jours avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour.

A poursuivi ce traitement à raison de trois pulvérisations par jour pendant trois semaines.

Depuis, n'a plus présenté d'épisode infectieux de la sphère O.R.L.

Aucun examen n'a été pratiqué.

OBSERVATION n° 25 : *M. P... L...*, 43 ans.

Sinusite chronique, radiologiquement prouvée (précédemment) avec poussée de réchauffement très importante : pus abondant dans les fosses nasales et, à la diaphanoscopie, opacité nette frontale gauche.

Un traitement est institué avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour. Guérison clinique totale en quatre jours. Depuis, n'a plus présenté d'épisode infectieux O.R.L.

Les clichés de contrôle ont montré une amélioration considérable des signes antérieurs.

Aucun examen n'a été pratiqué.

OBSERVATION n° 26 : *M. D... Jean*, 23 ans.

Essai de traitement par trois pulvérisations par jour d'I.R.S. 13. Grosse réaction avec rhinorrhée, hyperthermie et larmolement. Arrêt du traitement au bout de quatre jours. A chaque essai la réaction est si importante que le patient arrête tout traitement.

Aucun examen n'a été pratiqué.

OBSERVATION n° 27 : *L. Y...*, 38 ans.

Se présente à la consultation pour une sinusite avec hyperthermie à 40°, céphalées frontales, rhinorrhée et opacité frontale très nette à la diaphanoscopie. Ces épisodes se reproduisaient tous les quinze jours depuis plusieurs mois. Un traitement est institué avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour. Les deux premiers jours, augmentation de la rhinorrhée et hyperthermie toujours à 40°, ce qui motive une nouvelle consultation.

Le troisième jour, amélioration brutale des symptômes : température à 37°, diminution des céphalées et de la rhinorrhée muco-purulente. Le quatrième jour, guérison complète.

Radiologie : un seul cliché de début a été pratiqué, montrant une opacité bilatérale des sinus frontaux.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 29-1-66 Staphylocoque { mannitol +
coagulase +
Streptococcus faecalis
Streptocoque
Bacille Gram —

Appréciation {
des anticorps sériques { N'a pas été pratiquée.

OBSERVATION n° 28 : M^{me} B... Marie, 50 ans.

Traitée avec deux pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour à partir du 1^{er} février 1966 pendant trente jours. Impression de picotements, de congestion rhinopharyngée avec rhinorrhée mucosanguinolente au cours du traitement. Pas d'hyperthermie.

Examens bactériologiques et immunologiques

Prélèvement nasopharyngé : 1-2-66 Staphylocoque { mannitol —
coagulase —
11-3-66 Pas de pousse.

Appréciation {
des anticorps sériques { 1-2-66 Déviation du complément +
11-3-66 Déviation du complément ++

OBSERVATION n° 29 : M. B... André, 50 ans.

Abcès apical au niveau de la canine inférieure droite, objectivé par une radiographie, avec signes généraux importants : baisse de l'état général, hyperthermie à 39°, douleur locale et formation d'une poche gingivale de la grosseur d'un pois.

Le 9 juin 1966, cinq pulvérisations d'I.R.S. 13 par jour.

Le 11 juin 1966, on note une disparition complète des symptômes sans aucun autre adjuvant thérapeutique chimiothérapique.

Le traitement est arrêté au bout de cinq jours.

Il n'a pas été pratiqué d'examen complémentaire.

OBSERVATION n° 30 : P... X..., 10 ans.

Otite droite, traitée uniquement avec cinq pulvérisations dans chaque narine d'I.R.S. 13 par jour : guérison en 48 heures. Depuis, n'a pas présenté d'épisode infectieux O.R.L.

Aucun examen complémentaire n'a été pratiqué.

OBSERVATION n° 31 : G... P..., 10 ans.

Ce jeune malade présentait une déviation de la cloison nasale et des croûtes étendues au niveau des fosses nasales. A reçu trois pulvérisations par jour d'I.R.S. 13 pendant dix jours à titre pré-opératoire. L'intervention a été très bien tolérée, sans complications infectieuses. De plus l'examen a montré depuis une diminution très importante des croûtes.

Aucun examen complémentaire n'a été pratiqué.

CHAPITRE III

DISCUSSION DE L'ETUDE CLINIQUE

Afin d'interpréter les résultats de cette étude, nous les avons groupés en tableaux récapitulatifs.

Le tableau n° XXII présente les résultats de sujets ayant reçu un traitement curatif court de trois à quinze jours.

Les tableaux n^{os} XXIII et XXIV présentent les résultats des sujets ayant reçu un traitement curatif long (trente jours).

Les 22 malades dont les observations sont analysées dans l'ensemble de ces deux tableaux représentent :

- 11 Rhinopharyngites
- 5 Sinusites
- 2 Angines
- 1 Bronchite
- 1 Otite
- 1 Traitement préopératoire avec croûtes nasales.

TABLEAU n° XXII

*Tableau récapitulatif des observations de malades
Application d'un traitement curatif court (3 à 15 j.)*

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	ANTECEDENTS	DOSES	RESULTATS
7	Mlle P. Michelle	31	Rhinopharyngite banale		5/24 h 3 j.	Rhinorrhée et larmoiement pendant 48 h. Le 3e jour guérison brutale
20	ADJ... Sophie	22	Rhinopharyngite aiguë		5/24 h 15 j.	Guérison en 4 j
21	JAR... Maria	9	Sinusite chronique croûteuse	Sinusites Otites Rhinopharyngites	3/24 h 15 j.	Guérison en 15 j
23	JC.... Annie	20	Rhinopharyngolaryngite aiguë		5/24 h 7 j.	Guérison en 48 h
25	Mr. P... L.	43	Poussée infectieuse chez un sinusitique chronique		5/24 h 4 j.	Guérison
27	L... Y...	38	Sinusite frontale aiguë	Sinusite chronique	5/24 h 4 j.	Augmentation des signes les deux premiers jours. Amélioration brutale le 3e j. Guérison le 4e j
29	Dr. B... André	50	Abcès apical		5/24 h 5 j.	Guérison en 2 j.
30	P... X...	10	Otite			Guérison en 48 h sans otorrhée
31	G... P...	10	Croûtes nasales sur cloison déviée		3/24 h 10 j.	Traitement préopératoire Très bons résultats
12	Mme D. Danielle	25	Bronchite fébrile	Sinusite chronique. Enceinte 4 mois Episode aigu de sa sinusite chronique	5/24 h 5 j.	Guérison (avec traitement tussiplégique)

TABLEAU n° XXIII

*Tableau récapitulatif des observations de malades
Application d'un traitement curatif prolongé (30 j.)*

N° Obser- Vation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	ANTECEDENTS	DOSES	RESULTATS
1	Mr. F... D...	24	Rhinopharyngite grippale		5/24 h 3 j. puis 3/24 h 30 j.	Accentuation des signes pendant 48 h. Guérison le 3e j. Depuis aucun épisode infectieux
8	Mlle B. Chantal	17	Sinusite aiguë	Sinusite chronique	5/24 h 3 j. puis 3/24 h 30 j.	Guérison en 3 j. récidives depuis, toutes jugulées en 24 h. par I.R.S. 13
9	Mr. D...Gérard	14	Rhinopharyngite aiguë	Accidents infectieux de la sphère ORL à répétition	3/24 h 30 j.	Guérison en 4 j. Pas d'autres épisodes depuis
12	Mme D. Danielle	25	Poussée infec- tieuse d'une sinusite	Enceinte de 4 mois	5/24 h 6 j. puis 3/24 h 30 j.	Guérison en 4 j. toute rechute est avortée en 24 h. Bronchite dans les suites.
13	Mr. P. Delphin	43	Angine banale (pharyngite)		5/24 h 6 j. puis 3/24 h 30 j.	Guérison en 3 j. pas de récurrence depuis
14	P... Clotilde	3	Rhinopharyngite	Accidents de la sphère ORL à répétition	3/24 h 30 j.	Guérison de l'épisode initial en 3 j. Depuis toute rechute est avortée en 24 h.
15	P...Blandine	13	Rhinopharyngite	Accidents de la sphère ORL à répétition	3/24 h 30 j.	Guérison en 3 j. tout nouvel épisode est jugulé en 24 h.

TABLEAU n° XXIV (suite).

*Tableau récapitulatif des observations de malades
Application d'un traitement préventif prolongé (30 j.)*

N° Obser- vation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	ANTECEDENTS	DOSES	RESULTATS
16	P... M. Th.	13	Rhinopharyngite	Accidents de la sphère ORL à répétition	3/24 h 30 j	Guérison en 3 j. tout nouvel épisode est jugulé en 24 h.
17	P. Véronique	5	Rhinopharyngite	Accidents de la sphère ORL à répétition	3/24 h 30 j.	Guérison en 3 j. tout nouvel épisode est arrêté en 24 h.
18	P. Bernadette	6	Rhinopharyngite	Accidents de la sphère ORL à répétition	3/24 h 30 j.	Guérison en 3 j. tout nouvel épisode est arrêté en 24 h.
19	P... Didier	4	Rhinopharyngite	Asthmatique épisodes infectieux ORL fréquents	1,2,3/ 24 h progres- sive- ment en 30 j	Guérison en 10 j tout nouvel épisode est arrêté en 24 h. Aurait moins de crises d'asthme
24	G... Eliane		Angine (pharyngite)	angines à répétition	5/24 h 4 j. 3/24 h 30 j	Guérison en 4 j. pas d'autres épisodes infectieux

Dans ces 22 cas d'infection la guérison a été obtenue pour l'épisode traité. Dans les suites on a souvent noté des récurrences qui ont présenté la particularité d'être enrayerées plus rapidement avec le médicament I.R.S. 13 qu'avec les autres traitements classiques. Il faut signaler que dans ces 22 cas le médicament I.R.S. 13 fut la seule thérapeutique antibactérienne utilisée.

Trois observations (1, 7, 27) montrent que les signes cliniques se sont accentués pendant 48 heures, mais au troisième jour une amélioration brutale a été signalée.

En ce qui concerne les observations des enfants P... de la même famille (14, 15, 16, 17, 18, 19) présentant des rhinopharyngites à répétition, ainsi que les observations 8 et 12 présentant des sinusites, nous pouvons noter que toute rechute infectieuse est arrêtée en 24 heures avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 13, alors qu'avant de connaître ce traitement chaque épisode durait plusieurs jours. On peut penser que cette amélioration immédiate due au traitement I.R.S. 13, fait appel dans ce cas à l'accélération des processus naturels non spécifiques de défense de l'organisme. Parmi ces enfants le cas P... Didier (19) est à individualiser, en effet asthmatique et traité cet enfant n'a présenté aucun phénomène d'intolérance au moment du traitement. On a constaté une diminution de la fréquence des crises d'asthme.

Dans la moitié de ces cas les sujets traités ont continué leur traitement pendant un mois. Non seulement cette thérapeutique n'a donné lieu à aucun phénomène local « réactionnel » ou de « sensibilisation » mais encore la plupart d'entre eux n'ont pas représenté d'accidents infectieux depuis plusieurs mois.

Nos observations analysées précédemment ont également porté sur 10 sujets normaux qui ont subi un traitement préventif avec I.R.S. 13 (trois pulvérisations par jour pendant trente jours).

Le tableau récapitulatif n° XXV présente les résultats de cette étude.

L'examen des résultats nous montre que chez 10 sujets normaux, trois sujets n'ont pas présenté de réaction locale immédiate.

Un sujet (4) a présenté des épisodes infectieux O.R.L. à plusieurs reprises depuis son traitement. On peut donc considérer dans ce cas ce traitement comme un échec.

TABLEAU n° XXV

*Tableau récapitulatif des observations de sujets normaux
Application d'un traitement préventif prolongé (30 j.)*

N° Observation	AGE	ANTECEDENTS	DOSES	RESULTATS
2	48	Rien n'est signalé	3/24 h 30 j.	Incidents pendant 2 j. : Rhinorrhée Larmolement Augmentation jusqu'au 10e jour. Arrêt du traitement jusqu'au 15e j. 15e j. reprise du traitement, très bien toléré. Aucun épisode depuis 6 mois
3	35	Rien n'est signalé	3/24 h 30 j.	Incidents pendant 2 j. : Rhinorrhée Larmolement Depuis épisode grippal
4	55	Rien n'est signalé	3/24 h 30 j.	Mauvais résultats. Episodes O.R.L.
5	62	Rien n'est signalé	3/24 h 30 j.	Incidents pendant 2 j. : Rhinorrhée Larmolement Aucun épisode infectieux depuis 6 mois
6	52	Rien n'est signalé	3/24 h 30 j.	Pas d'incident Aucun épisode infectieux depuis 6 mois
10	18	Coryza allergique	3/24 h 30 j.	Incidents pendant 2 j : Rhinorrhée Larmolement Le coryza allergique est inchangé mais pas de nouvel épisode infectieux O.R.L.
11	11	Rien n'est signalé	3/24 h 30 j.	Pas d'incident Aucun épisode infectieux depuis 6 mois
22	23	Rien n'est signalé	3/24 h 30 j.	Incidents pendant 2 j : Rhinorrhée Larmolement Aucun épisode depuis 6 mois
26	23	Rien n'est signalé	3/24 h 4 j.	Rhinorrhée après chaque pulvérisation. Arrêt du traitement après 4 j.
28	50	Rien n'est signalé	3/24 h	Incident pendant tout le traitement. Picotements nasaux. Congestion et encombrement avec rhinorrhée muco-sanguinolante. N'a pas eu d'épisode ORL depuis plusieurs mois.

Deux autres sujets (11 et 6) n'ont eu aucun épisode infectieux O.R.L. ou pulmonaire depuis plusieurs mois.

Les 7 observations des sujets restants ont toutes mis en évidence des réactions locales plus ou moins importantes à type de rhinorrhée, de larmolement.

Ces signes sans gravité disparaissent dans trois cas (22 - 10 - 5) en quarante-huit heures. Le traitement, poursuivi normalement par la suite, a été bien supporté et n'en a pas montré le renouvellement.

Chez le sujet n° 2 les signes locaux l'ont obligé à arrêter le traitement au dixième jour. Reprise du traitement au quinzième jour normalement. Il n'est noté aucun incident jusqu'au trentième jour.

Le sujet n° 28 a présenté rhinorrhée muco-sanguinolente, picotements, larmolement pendant toute la durée du traitement. Mais ce sujet depuis l'arrêt du traitement (six mois) n'a pas présenté d'épisode O.R.L.

Le sujet n° 26 n'a pas supporté le traitement.

Nous constatons donc que les sujets sains présentent des réactions locales rapides de courte durée (environ quarante-huit heures) qui ne sont nullement aggravées et cèdent bien souvent au cours de la prolongation du traitement. Sur ces dix sujets, un seul a présenté un véritable épisode O.R.L. même après six mois d'observation. Un seul également n'a pas supporté le traitement.

Par contre nous pouvons noter que les sujets malades supportent parfaitement le médicament I.R.S. 13 et ne présentent pas de signes d'intolérance.

CHAPITRE IV

ETUDES CLINIQUES STATISTIQUES COMPLEMENTAIRES

Les observations de travaux antérieurs de Messieurs les Professeurs PORTMANN, APPAIX, BOURGUET, concernant l'administration par voie nasale du médicament I.R.S. 13 nous ont été obligeamment confiées. Nous les présentons dans les tableaux suivants (XXVI à XL).

TABLEAU n° XXVI

Tableau résumé des observations de M. le Professeur PORTMANN

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	TOLERANCE	RESULTATS
1	PAR..	59	Poussée de ré- chauffement d'une rhinopha- ryngite chroni- que	4 à 5 pulvérisa- tions pharyngées par jour, pen- dant 8 jours environ	excellente	excellent
2	TIN.. Eliane	35	Laryngite aiguë	4 à 5 pulvéri- sations par jour pendant 15 j. environ associée à des pulvérisa- tions avec l'appareil de Lucas Champion- nière	excellente	excellent
3	TAL ...	20	Pharyngite Laryngite chronique	4 à 5 pulvéri- sations par j. pendant 6 jours environ associée à des lavages des fosses nasales	bonne	bon
4	VER.. Pierre	31	Pharyngite chronique	4 à 5 pulvéri- sations pharyn- gées pendant 11 jours.	excellente	excellent
5	BAT.. Pierre	38	Pharyngo-amyg- dalite et laryn- gite chronique avec poussée aiguë.	4 à 5 pulvéri- sations pharyn- gées pendant 3 jours.	excellente	excellent
6	LEN... Louise	35	Pharyngite hypertrophique et amygdalite chronique	4 à 5 pulvéri- sations pharyn- gées pendant 4 jours	bonne	excellent
7	MEN... Augustine	42	Pharyngite chronique et otite chroni- que suppurée.	4 à 5 pulvéri- sations pharyn- gées pendant 3 jours	excellente	excellent

TABLEAU n° XXVII

Tableau résumé des observations de M. le Professeur PORTMANN (suite)

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	TOLERANCE	RESULTATS
8	LAUR...	20	Pharyngite subaiguë	4 à 5 pulvérisations pharyngées pendant 13 jours.	bonne	bon
9	BLA ... Alban	48	Pharyngite Laryngite chronique	4 à 5 pulvérisations pharyngées pendant 7 J. associées à des lavages des fosses nasales	très bonne	excellent
10	ROUG.. Marie	72	Pharyngite chronique	4 à 5 pulvérisations pharyngées pendant 5 jours associées à des inhalations de tilleul	bonne	nul
11	AIM.. Louis	45	Pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations pharyngées pendant 5 jours	bonne	moyen
12	SME ... Annick	16	Amygdalite et pharyngite subaiguës	4 à 5 pulvérisations pharyngées par jour pendant 7 jours	excellente	moyen
13	PIC... Jean	23	Amygdalite et pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations pharyngées par jour pendant 14 jours		
14	MUL ... Joséphine	31	Pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations pharyngées par jour pendant 15 j.	bonne	nul
15	CHA...	50	Pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations pharyngées par jour pendant 13 j.	excellente	excellent
16	ALM.. Louis	45	Sinusite et pharyngite chronique	4 à 5 pulvérisations pharyngées par jour pendant 8 jours	bonne	moyen

TABLEAU n° XXVIII

Tableau résumé des observations de M. le Professeur PORTMANN (suite)

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	TOLERANCE	RESULTATS
17	HUS .. Yvonne	42	Sinusite et pharyngite hypertrophique récidivante	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 8 jours.	bonne	nul
18	MAN ... Denise	55	Pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 7 jours	très bonne	moyen
19	VEN ... Gérard	34	Pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations pharyn- gées par jour pendant 7 j.	très bonne	bon
20	LAG...	67	Pharyngite et amygdalite	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 6 jours asso- ciées à un traitement général sulfa- midé.	bonne	excellent
21	SAU ... Armand	57	Pharyngo-laryn- gite chronique	4 à 5 pulvérisations pharyn- gées par jour pendant 13 j. associées à des lavages de fosses nasales	très bonne	bon
22	BER... Françoise	16 1/2	Pharyngite aiguë	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 4 jours	excellente	excellent
23	CHA...	50	Pharyngo- laryngite aiguë	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 7 jours	bonne	excellent
24	GUI .. Roger	40	Amygdalite et pharyngite aiguë	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 10 jours asso- ciées à un traitement sulfamidé		

TABLEAU n° XXIX

Tableau résumé des observations de M. le Professeur PORTMANN (suite)

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	TOLERANCE	RESULTATS
25	NES ... Jeanne	28	Pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 10 jours	bonne	nul
26	ESP... Marie-Jeanne	53	Rhino-pharyngite aiguë	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 7 jours.	excellente	excellent
27	DUB... Jean-Louis	67	Pharyngo-laryngite chronique	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 6 jours	très bonne	excellent
28	ANG... Madeleine	52	Pharyngite hypertrophique aiguë	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 5 jours associées à des pulvérisations de tilleul	très bonne	excellente
29	LOB... Michel	66	Pharyngo-laryngite chronique	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 10 jours associées à des pulvérisations auriculaires d'alcool borique	bonne	nul
30	COU ... Marie	57	Pharyngo-laryngite avec aphonie, sinusite et rhinite	4 à 5 pulvérisations par jour pendant 8 jours associées avec soins habituels des fosses nasales	excellente	très bon
31	PEL...	36	Amygdalite pharyngite en poussée aiguë	4 à 5 pulvérisations par j. poursuivies à titre préopératoire pendant plus de 10 j.	excellente	bon
32	BRA... Guy	16	Pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations par j. pendant plusieurs jours, titre préopératoire	excellente	excellent

TABLEAU n° XXX

Tableau résumé des observations de M. le Professeur PORTMANN (suite)

N° observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	TOLERANCE	RESULTATS
33	CAR... Fernand	34	Pharyngite hypertrophique	4 à 5 pulvérisations par j. pendant 17 j. associées à des ponctions de sinus	très bonne	bon
34	ANL... Marie-Thérèse	19	Pharyngite hypertrophique amygdalite cryptique	4 à 5 pulvérisations par j. pendant 9 jours suivie d'une amydalectomie	très bonne	bon
35	FAR... Roger	56	Pharyngo-Laryngite aiguë	4 à 5 pulvérisations par j. pendant 7 jours	très bonne	excellent
36	GIL ... Paulette	43	Pharyngite laryngite subaiguë	4 à 5 pulvérisations par j. pendant 12 jours	très bonne	excellent
37	HIR...	53	Pharyngite chronique	4 à 5 pulvérisations par j. pendant 9 j. associées à des gargarismes et un traitement général (Bellergeral)	très bonne	excellent

TABEAU n° XXXI

Tableau résumé des observations de M. le Professeur BOURGUET

N° obser- vation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
1	J... Liliane	17	Rhinite catarrha- le chronique	4 pulvérisations nasales par j. pendant 20 j.	amélio- ration	
2	LE D... Paulette	30	Sinusite maxil- laire subaiguë	4 pulvérisations nasales par j. pendant 15 j.	guérison	Ponction de sinus
3	P... Henri	39	Obstruction nasale avec hydrorrhée	4 pulvérisa- tions nasales par j. pendant 60 j.	échec	
4	N... Marcel	33	Rhinite vaso- motrice	4 pulvérisa- tions nasales par j. pendant 15 jours	amélio- ration	Etude bactériologi- que
5	V... Sidonie	51	Rhinite aller- gique	4 pulvérisa- tions nasales par j. pendant 13 jours.	amélio- ration	Antibiothéra- pie
6	G... Alain		Sinusite maxil- laire ancienne	4 pulvérisa- tions nasales par j. pendant 21 jours	amélio- ration	Ponction des sinus
7	VV... Jean	16	Rhinite hyper- trophique	4 pulvérisa- tions nasales par j. pendant 10 jours	guérison	
8	F... Fernande	27	Coryza spamodi- que	4 pulvérisa- tions nasales par j. pendant 8 jours.	échec	

TABLEAU n° XXXII

Tableau résumé des observations de M. le Professeur BOURGUET (suite)

N° observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
9	S... Dominique	14	Rhinite chronique	4 pulvérisations par jour pendant 30 jours	guérison	Etude bactériolo- gique
10	T... Louis	34	Rhinite catarr- hale	4 pulvérisations par jour pendant 15 j. puis 5 pulvérisations par j.	échec	
11	LEC... Yves	11	Rhino-pharyn- gite récidivi- vante	4 pulvérisations par jour pendant 21 jours	guérison	Antibio- thérapie pendant 6 jours.
12	GR... Henriette	29	Polypose naso- sinusienne	4 pulvérisations par jour, pendant 21 jours	guérison	Caldwell
13	PO... Lucienne	41	Obstruction nasale aller- gique	4 pulvérisations par j. pendant 15 j. puis nou- veau traitement 2 mois plus tard pendant 21 j.	guérison	Ponction de sinus Etude bactériolo- gique
14	AR... Michel	20	Rhinorrhée muco-purulente récidivante	4 pulvérisations par j. pendant 42 jours	échec	
15	COU ... Hervé	18	Rhinite chroni- que atrophique	4 pulvérisations par j. pendant 15 jours. Traite- ment renouvelé une 2e fois.	amélio- ration	

TABLEAU n° XXXIII

Tableau résumé des observations de M. le Professeur BOURGUET (suite)

N° obser- vation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
16	LA... Georges	43	Rhinite catarrhale	4 pulvérisations par jour pendant plus de 30 j.	amélio- ration	Etude bactério- logique
17	OC... Nadia	13	Rhinite hyper- trophique	3 pulvérisations nasales par j. pendant 30 j.	guérison	
18	RI ... Arsène	34	Rhinorrhée à répétition	4 pulvérisations nasales pendant plus de 15 j.	guérison	
19	LEB. Irène	28	Obstruction nasale à rechute	4 pulvérisations nasales pendant 20 jours.	guérison	
20	KE... Robert	27	Rhinorrhée chronique récidivante	4 pulvérisations par j. pendant 30 jours.	amélio- ration	
21	HE... Yann	17	Rhinorrhée chronique récidivante malgré traite- ment chirurgi- cal	4 pulvérisations nasales par j. pendant 21 j.	guérison	cauté- ri- sation des cornets
22	ST... Lucien	43	Obstruction nasale	4 pulvérisations nasales par jour pendant 30 j.	amélio- ration	
23	R... Yves	24	Rhinite muco-purulente	4 pulvérisations par jour pendant 10 jours. Nouveau traitement 1 mois après	amélio- ration	Etude bactério- logique

TABLEAU n° XXXIV

Tableau résumé des observations de M. le Professeur BOURGUET (suite)

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
24	BR... Marie	46	Rhinite hypertrophique	4 pulvérisations nasales par j. pendant 10 j. nouveau traitement de 15 jours après 21 jours d'arrêt	guérison	
25	DR... Yvon	8	Rhino-pharyngite à répétition	3 pulvérisations par jour, pendant 30 jours	amélioration	
26	JA... Dolorès	26	Coryza spasmodique	4 pulvérisations nasales par jour pendant 30 jours	guérison	Antibiothérapie
27	GI... Emmanuelle	14	Rhinite hypertrophique	4 pulvérisations nasales par j. pendant 30 j.	amélioration	cautérisation des cornets
28	M... Pierre	8	Rhinorrhée muco-purulente	4 pulvérisations nasales par j. pendant 30 jours	échec	
29	PO... Marc	11	Obstruction et hydrorrhée nasale	4 pulvérisations nasales par j. pendant 30 jours		
30	S... Henri	30	Sinusite maxillaire bilatérale	4 pulvérisations par jour pendant 30 jours	guérison	Cadwell Etude bactériologique
31	AR... Louis	42	Rhinite atrophique	4 pulvérisations nasales par j. pendant 30 jours	échec	Etude bactériologique

TABLEAU n° XXXV

Tableau résumé des observations de M. le Professeur BOURGUET (suite)

N° observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
32	LE B... Josiane	32	Rhinite atro- phique	4 pulvérisations nasales par j. pendant 15 j.	guérison	Antibio- thérapie Etude bacté- riologique
33	B... Charles	37	Allergie nasale	4 pulvérisations par j. pendant 15 jours	amélio- ration	association avec des antihista- miniques
34	LE... Jean	40	Rhinite allergique	4 pulvérisations nasales par j. pendant 10 jours nouveau traite- ment un mois plus tard pen- dant 21 jours	amélio- ration	Etude bactériolo- gique et immunologi- que.
35	FR... Yvonne	16	Rhinorrhée puco-purulente	4 pulvérisations nasales par j. pendant 21 j.	guérison	Cadwell Luc Antibiothé- rapie.
36	HO.. Brigitte	10	Rhino-pharyn- gite à répétitions	3 pulvérisations nasales par j. pendant plus de 30 jours. Nouveau traite- ment ultérieur	amélio- ration	
37	Yvonne	28	Rhinite et sinusite récidivante	4 pulvérisations nasales par j. pendant plus de 30 jours	amélio- ration	Cadwell Luc Etude bactériolo- gique
38	GA... Paulette	34	Rhinite vaso- motrice	4 pulvérisations nasales par j. pendant 10 j.	échec	
39	A... Brigitte	3	Rhinorrhée persistante	3 pulvérisations nasales par jour pendant 30 jours	guérison	

TABLEAU n° XXXVI

Tableau résumé des observations de M. le Professeur BOURGUET (suite)

N° obser- vation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
40	IN René	27	Rhinite récidivante	4 pulvérisations nasales par j. pendant 21 j.	échec	
41	TR... Joëlle	22	Rhinorrhée muco-purulente	4 pulvérisa- tions nasales par j. pendant 15 jours	guérison	Antibio- thérapie associée étude bacté- riologique
42	NU... André		Rhinorrhée chronique	4 pulvérisa- tions nasales pendant 30 j. nouveau traite- ment après 2 mois	amélio- ration suivie d'un échec au 2e trai- tement	

TABLEAU n° XXXVII

Tableau résumé des observations de M. le Professeur APPAIX

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
1	P.... Brigitte	8	Otite tubaire et rhinite infec- tieuse	3 pulvérisations nasales par j. pendant 5 j.	Très bon	
2	M.... Sauveur	28	Rhinite infec- tieuse avec sinusite	3 pulvérisations nasales par j. pendant 7 j.	bon	Association Propiocrine
3	C.... Monique	6	Rhinite infec- tieuse et otite moyenne	4 pulvérisations nasales par j. pendant 5 j.	bon	Association antibiotique
4	V.... Georges	32	Rhinite aiguë avec infection cavaire	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	bon	
5	S.... Louis	74	Episode infec- tieux aigu sur fond de pansinu- site chronique	4 pulvérisations nasales par j. pendant 10 j.	bon	Association avec antibio- tique et inhalations
6	P.... François	42	Rhinite aiguë avec infection cavaire	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	bon	
7	B.... Marie	66	Episode de sur- infection aiguë chez une malade présentant une rhinopharyngite hypertrophique chronique	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	bon	
8	T.... Claude	8	Rhinite aiguë	3 pulvérisations par j. pendant 10 j.	Très bon	
9	P.... Christian	8	Rhinite aiguë et otite tubaire	4 pulvérisations nasales par j. pendant 12 j.	Très bon	Association avec un anti- biotique local
10	F.... Thomas	4 mois	Rhinite aiguë	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Très bon	

TABLEAU n° XXXVIII

Tableau résumé des observations de M. le Professeur APPAIX (suite)

Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
11	N.... Maryse	37	Rhinopharyngite aiguë sur fond de sinusite maxillaire subaiguë	4 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Intéressant	Association avec du chymalgyl lavage de sinus prévu
12	R.... René	18	Rhinorrhée chronique	3 pulvérisations nasales par j. pendant 15 j.	bon	
13	L.... Maurice	22	Coryza spasmodique surinfecté	4 pulvérisations nasales par j. pendant 10 j.	bon	
14	C.... Jean C.	5	Adénoïde aiguë	3 pulvérisations nasales par j. pendant 7 j.	bon	
15	A.... Fernand	67	Douleurs sinusiennes maxillo-frontales avec participation ethmoïdale	3 pulvérisations nasales par j. pendant 10 j.	bon	
16	J.... Madeleine	59	Rhinite vestibulaire infecté	4 pulvérisations nasales par j. pendant 4 j.	Excellent	
17	L.... Françoise	21	Rhinopharyngite aiguë d'origine grippale	3 pulvérisations nasales par j. pendant 7 j.	bon	
18	C.... Patrick	6	Poussée aiguë d'une rhinopharyngite chronique	3 pulvérisations nasales par j. pendant 7 j.	moyen	
19	A.... Louis	35	Sinusite bi-maxillaire	3 pulvérisations nasales par j. pendant 7 j.	Intéressant	
20	A.... Brigitte	8	Coryza surinfecté	3 pulvérisations nasales par j. pendant 10 j.	Très bon	

TABLEAU n° XXXIX

Tableau résumé des observations de M. le Professeur APPAIX (suite)

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
21	L.... Charles	70	Rhinopharyngite aiguë avec parti- cipation laryngée d'origine vrai- semblablement grippale	4 pulvérisations nasales par j. pendant 3 j.	Très bon	
22	A.... Bernard	32	Sinusite maxil- laire aiguë	4 pulvérisations nasales par j. pendant 3 j.	Très bon	
23	C.... Marcel	68	Coryza spasmo- dique surinfecté	3 pulvérisations nasales par j. pendant 3 j.	excellent	
24	P.... Jean D.	6	Suite d'adénec- tomie	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Très bon	
25	B.... Sylvie	6	Suite d'adénec- tomie	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Très bon	
26	R.... Josiane	6	Suite d'adénec- tomie et d'amyg- dalectomie	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Très bon	
27	G.... Gérard	7	Suite d'adénec- tomie	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Très bon	
28	C.... Maryse é		Suites opéra- toires d'une intervention de Lima	3 pulvérisations par j. pendant 8 j. à partir du moment où les drains ont été enlevés	Très bon	
29	F.... Louis		Suite de ponction drainage des deux sinus maxil- laires et des deux sinus frontaux	3 pulvérisations par j. pendant 8 j.	Très bon	

TABLEAU n° XL

Tableau résumé des observations de M. le Professeur APPAIX (suite)

N° Observation	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	DOSES	RESULTATS	OBSERVATIONS
30	G.... Louise		Suites d'une intervention portant sur les végétations adénoïdes puis lavage bi-maxillaire	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Très bon	
31	E.... Francis	35	Suites d'une intervention de Caldwell Luc	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Très bon	
32	E.... Michel	25	Sinusite maxillaire	3 pulvérisations nasales par j. pendant 10 j. puis de façon désordonnée	bon récidives avortées en 24 h. par IRS 13	
33	E.... Denis	45	Congestion nasale	3 pulvérisations nasales par j. 1 semaine par mois pendant plusieurs mois	bon traitement prolongé efficace	
34	A.... Christian	21	Rhinite congestive avec sinusite maxillaire	3 pulvérisations nasales par j. pendant plus de 30 j.	Bon traitement prolongé efficace	
35	E.... Pierre	50	Rhinopharyngites récidivantes	3 pulvérisations nasales par j. pendant 8 j.	Très bon traitement efficace	
36	A.... Marie	64	Rhinite congestive chronique depuis 7 ans	1 pulvérisation nasale par j. 2 jours par semaine pendant 210 jours.	bon traitement prolongé efficace	
37	Mme J. Madeleine	60	Rhinite vestibulaire à répétition	1 pulvérisation nasale par j. 1 à 2 j. par semaine pendant plusieurs mois	bon traitement prolongé efficace	

Nous avons aussi pu réunir au total 147 observations de sujets soumis au traitement I.R.S. 13.

- 128 sujets malades ont reçu un traitement curatif, dont 101 qui reçurent un traitement curatif court (3 à 15 jours) et 27 un traitement prolongé entre 15 et 30 jours.
- 19 sujets ont reçu un traitement préventif dont 9 à titre préopératoire.

Discussion des résultats de l'application d'un traitement curatif (I.R.S. 13) chez les 128 sujets malades

Chez les sujets malades les indications portées en vue de l'administration du médicament I.R.S. 13 furent l'atteinte infectieuse O.R.L. (Atteintes aiguës isolées, poussées infectieuses d'une atteinte chronique, affections chroniques).

Si nous envisageons les résultats suivant l'atteinte infectieuse, ils se décomposent ainsi :

AFFECTIONS AIGUES

A — Otites : 4

- 3 très bons résultats, avec guérison complète sans récurrence.
- 1 bon résultat avec guérison mais administration d'antibiotiques (Tétracycline) par voie générale.

B — Rhinites : 12

- 4 très bons résultats avec guérison complète.
- 7 bons résultats (avec récurrence lointaine).
- 1 échec malgré quinze jours de traitement.

C — Sinusites : 7

- 2 très bons résultats.
- 4 bons résultats.
- 1 résultat moyen, avec amélioration des signes cliniques, mais persistance des signes radiologiques.

D — Adénoïdites aiguës : 1

- 1 bon résultat.

E — *Rhinopharyngite aiguë* : 12

- 5 très bons résultats.
- 7 bons résultats avec guérison de chaque épisode mais récurrences ultérieures toutes enrayerées rapidement (24 à 48 heures) avec la reprise du traitement.

F — *Congestions nasales* : 10

- 5 très bons résultats, dont une observation sur terrain asthmatique.
- 3 bons résultats.
- 2 échecs totaux même après plusieurs semaines de traitement. Les observations mettaient en évidence un terrain allergique qui n'a pas été modifié par le traitement.

G — *Rhinites vaso-motrices* : 2

- 1 bon résultat sur terrain allergique. C'est la surinfection qui fut améliorée.
- 1 échec avec probablement terrain allergique qui n'a pas non plus été modifié par le traitement.

H — *Laryngites aiguës d'origine infectieuse* : 3

- 3 très bons résultats.

I — *Pharyngites aiguës* : 10

- 7 très bons résultats.
- 2 bons résultats.
- 1 résultat moyen où l'amélioration notée n'a été que très légère. Il y avait également une amygdalite.

J — *Pharyngites hypertrophiques* : 11

- 4 très bons résultats.
- 3 bons résultats.
- 2 résultats moyens.
- 2 échecs, dont une observation voit associer une polyposé nasale non allergique et où le traitement poursuivi 15 jours a été inefficace. Le deuxième échec a trait à un épisode d'une affection chronique.

K — *Amygdalite cryptique* : 1

- 1 bon résultat.

L — *Abcès apical* : 1

1 très bon résultat.

Ainsi, nous avons analysé 74 observations d'épisodes infectieux aigus, dont les résultats du traitement par I.R.S. 13 furent les suivants :

34 succès complets du traitement,	soit 46 %
30 bons résultats,	soit 40 %
4 résultats avec amélioration,	soit 6 %
6 échecs,	soit 8 %

POUSSEES AIGUES D'AFFECTIONS CHRONIQUES

A — *Episodes aigus de sinusites chroniques* : 8

4 très bons résultats avec guérison complète.

4 bons résultats avec guérison de l'épisode aigu, sans récurrence ultérieure (mais avec traitements antibiotiques associés) ou avec récurrence mais toutes avortées en 24 heures avec I.R.S. 13.

B — *Surinfection d'une rhinopharyngite chronique* : 12

6 très bons résultats.

3 bons résultats, dont :

1 guéri mais il ne s'est pas représenté depuis 6 mois,

1 guéri mais avec petites séquelles locales,

1 guéri mais avec récurrences avortées rapidement par I.R.S. 13.

C — *Coryzas spasmodiques surinfectés* : 5

3 très bons résultats.

1 bon résultat avec guérison de l'épisode aigu.

1 échec : pas d'amélioration au bout d'une semaine.

D — *Allergie nasale surinfectée* : 1

1 bon résultat.

E — *Rhinites allergiques* : 2

2 bons résultats.

Ainsi nous avons analysé 28 observations, c'est-à-dire :

13 guérisons complètes et totales,	soit 46 %
11 guérisons de l'épisode aigu,	soit 39 %
3 résultats avec amélioration	soit 11 %
1 échec	soit 4 %

AFFECTIONS CHRONIQUES

A — *Rhinorrhées chroniques* : 11

- 4 très bons résultats.
- 4 bons résultats.
- 1 résultat moyen, montrant une amélioration réelle, mais ayant cédé au bout de quelque temps.
- 2 échecs : même avec le traitement pendant plus de trente jours.

B — *Polypose nasosinusienne* : 1

- 1 très bon résultat. Après intervention, on institue le traitement à l'I.R.S. 13 devant un écoulement mucopurulent. Guérison en 15 jours.

C — *Rhinites chroniques* : 5

- 3 très bons résultats.
- 1 bon résultat.
- 2 échecs : l'un concerne une rhinite chronique atrophique qui après une amélioration passagère de quelques jours a vu les mêmes symptômes réapparaître avec la même intensité. Le deuxième échec est également à signaler, car il ne s'est affirmé qu'après une amélioration très passagère des symptômes.

D — *Laryngites chroniques* : 4

- 2 très bons résultats.
- 1 bon résultat : amélioration très nette et durable sans guérison complète.
- 1 échec : associée à une otite gauche chronique cette laryn-

gite n'a eu aucune amélioration au bout de 10 jours de traitement.

E — *Pharyngo-amygdalites chroniques* : 6

- 4 très bons résultats.
- 1 bon résultat.
- 1 échec malgré 10 jours de traitement.

F — *Pharyngites chroniques* : 5

- 2 très bons résultats.
- 1 bon résultat.
- 1 résultat moyen, montrant une amélioration légère en 8 jours de traitement.
- 1 échec : même après plusieurs jours de traitement. Aucune thérapeutique antérieure n'avait été efficace.

G — *Sinusites chroniques* : 4

- 2 très bons résultats.
- 1 résultat moyen où l'amélioration a été légère mais persistante.
- 1 échec : cette malade avait vu sa sinusite améliorée par un traitement médical antérieur. La pharyngite séquel-laire n'a aucunement été améliorée par le traitement avec antigènes solubles.

Ainsi nous avons analysé 36 observations :

17 très bons résultats	soit 47 %
8 bons résultats,	soit 22 %
3 résultats moyens,	soit 9 %
8 résultats nuls,	soit 22 %

Il est intéressant de présenter les résultats de traitement de sujets malades avec le médicament I.R.S. 13, associé ou non à une thérapeutique antibiotique. Sur les 128 sujets traités par le médicament I.R.S. 13, 10 sujets seulement ont reçu une thérapeutique associée — I.R.S. 13 et antibiotiques — par voie générale. (Plus 1 sujet par voie locale).

Les résultats du traitement associé furent les suivants :

- 4 sujets guéris complètement
- 5 sujets avec bon résultat immédiat
- 1 sujet amélioré
- pas d'échec.

Nous n'avons pas observé au cours de ces 10 traitements associant antibiothérapie et médicament I.R.S. 13 d'intolérance particulière. L'association de ces deux méthodes thérapeutiques ne semble pas incompatible.

En ce qui concerne l'application à l'enfant de la thérapeutique I.R.S. 13 parmi les 128 sujets malades traités, le médicament fut administré sans intolérance particulière à 31 enfants de 2 à 15 ans, et avec succès à un enfant de 4 mois présentant une rhinite aiguë.

Discussion des résultats de l'application d'un traitement préventif (I.R.S. 13) chez 19 sujets

19 sujets ont reçu un traitement préventif I.R.S. 13.

— 9 sujets ont reçu ce traitement à titre préopératoire (8 jours de traitement I.R.S. 13, 4 pulvérisations par jour) à propos de diverses interventions O.R.L. courantes (adénectomie, déviation de cloisons...). Une thérapeutique antibiotique fut associée. Aucun des cas traités n'a présenté de surinfection, ce qui répond tout à fait au but recherché.

— 10 sujets normaux ont reçu le traitement I.R.S. 13 à titre préventif (30 jours de traitement, 3 pulvérisations par jour). Un seul sujet a présenté par la suite des épisodes infectieux, un autre un épisode grippal.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS GENERALES AUX ETUDES CLINIQUES

Le médicament I.R.S. 13 appliqué par voie nasale chez ces sujets malades atteints d'infections O.R.L. nous montre qu'il est possible d'obtenir un effet curatif rapide vis-à-vis de ces infections sans le secours de l'antibiothérapie. L'effet curatif immédiat est encore plus rapide lors de la reprise des traitements à l'occasion de récurrences. Le tableau récapitulatif n° XLI présente les résultats obtenus chez les sujets malades.

TABLEAU XLI

Tableau récapitulatif des résultats statistiques et cliniques

AFFECTIONS AIGUES (74 observations) :

34 succès complets du traitement	46 %
30 bons résultats	40 %
4 résultats avec amélioration	6 %
6 échecs	8 %

POUSSÉES AIGUES D'AFFECTIONS CHRONIQUES (28 observations) :

13 guérisons complètes et totales	46 %
11 guérisons de l'épisode aigu	39 %
3 résultats avec amélioration	11 %
1 échec	4 %

AFFECTIONS CHRONIQUES (36 observations) :

17 très bons résultats	47 %
8 bons résultats	22 %
3 résultats moyens	9 %
8 résultats nuls	22 %

En ce qui concerne les traitements préventifs, quelques signes de réaction immédiate ont été observés. Ces signes cèdent rapidement malgré la prolongation du traitement. Ce traitement préventif semble intéressant à titre préopératoire.

Il semble qu'il n'existe aucune contre-indication, que ce soit l'âge, les antécédents, la thérapeutique chimiothérapique associée, ou la posologie et la durée de l'administration.

En ce qui concerne la posologie du médicament I.R.S. 13 nous pensons que le rythme d'administration le plus intéressant est de :

— *Chez le sujet malade à titre curatif* : 5 pulvérisations par jour pendant 5 à 6 jours suivies de 3 pulvérisations par jour jusqu'à 30 jours.

— *A titre préventif* : 3 pulvérisations par jour pendant 30 jours.

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons étudié la pénétration par voie nasale et l'effet thérapeutique chez différentes espèces animales et chez l'homme, d'antigènes bactériens solubles.

Les antigènes bactériens solubles étudiés proviennent de différents germes, sources d'infections cliniques, habituellement rencontrés dans les voies respiratoires supérieures. Ces germes furent soumis à une méthode de lyse physiologique par le glyocolle à 37°. Les lysats obtenus furent débarrassés de toutes particules insolubles par filtration stérilisante.

Au cours de la première partie de notre étude, nous avons étudié chez l'animal (lapin, souris) l'effet immunologique de cette solution antigénique. Nous avons constaté au moyen de différents procédés de détection des anticorps (réactions d'agglutination, d'hémagglutination, de déviation du complément) que ces espèces animales soumises à l'action de cette solution antigénique (voie parentérale ou voie nasale) produisaient des anticorps à des taux satisfaisants. Nous avons étudié également l'effet de cette solution antigénique sur les défenses non spécifiques de l'organisme au moyen de la technique d'épuration des particules de carbone (technique décrite par B. HALPERN). Nous avons observé une augmentation importante de la capacité d'épuration de l'organisme de la souris blanche. Nous avons enfin vérifié chez l'animal que cette solution antigénique protégeait de manière très satisfaisante la souris blanche soumise à une infection expérimentale sévère à *Diplococcus pneumoniae*.

Ces différentes propriétés nous ont conduit dans une autre partie, à étudier chez l'homme l'administration par voie nasale et l'effet thérapeutique de cette solution antigénique.

Notre étude a porté d'une part chez des sujets normaux chez lesquels nous avons détecté dans la plupart des cas la présence d'anticorps après administration de cette solution antigénique. La technique de détection des anticorps par la méthode de déviation du complément s'est avérée plus satisfaisante que la technique d'hémagglutination.

Nous avons étudié d'autre part l'administration de cette solution antigénique chez des sujets atteints d'infections oto-rhino-laryngologiques. Chez certains sujets nous avons suivi la production d'anticorps ainsi que les variations de la flore microbienne nasale.

En ce qui concerne les résultats cliniques observés chez l'ensemble de ces sujets, les résultats furent les suivants :

— *Affections cliniques aiguës :*

guérison complète, 46 %, bons résultats immédiats 40 %, amélioration 6 %, échecs 8 %.

— *Poussées aiguës d'affections chroniques :*

guérison complète 46 %, bons résultats immédiats 39 %, amélioration 11 %, échecs 4 %.

— *Affections chroniques :*

très bons résultats 47 %, amélioration importante 22 %, amélioration sensible 9 %, échecs 22 %.

En ce qui concerne l'étude de l'action préventive de cette solution antigénique, les résultats furent très satisfaisants dans 70 % des cas.

Cette thérapeutique immunologique semble ouvrir une voie nouvelle dans la lutte anti-infectieuse. Elle présente en effet dans bien des cas, un effet curatif rapide. Il est permis de supposer qu'elle sollicite à la fois les défenses non spécifiques et spécifiques de l'organisme.

Vu, LE DOYEN :
pour le Doyen,
l'Assesseur
P^r DORCHE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
P^r MOUNIER-KUHN.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 28 septembre 1966

LE RECTEUR, PRÉSIDENT
DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

AKIYANA T., MAEDA K., USHIBA D.

Etude de l'immunité dans la typhoïde expérimentale. Comparaison avec la souris immunisée passivement avec un antisérum injecté par des voies différentes. *Japan Journal Bacteriology*, 1962, **17**, 819-824.

ALEKSANDROV Ni. et collaborateurs.

Expérimentation sur une immunisation par aérosol de l'homme avec un vaccin contre la tularémie réduit en fines particules. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*. février 1964, n° 2, p. 38 à 43.

ALEKSANDROV Ni., GEFEN N.E., GAPOCHKO K.G., GARIN N.S., SERGEEV V.M., LAZAREVA E.S., MISHCENKOV V.V., SHLIAKHOV E.V.

Immunisation par aérosols avec des vaccins secs vivants et anatoxines. VI. Etudes sur l'efficacité immunologique et réactionnelle de l'immunisation par aérosols avec des vaccins nébulisés (brucellose, tularémie, charbon et peste) sur l'homme. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*. juillet 1962, n° 7, p. 46 à 50.

ALEKSANDROV Ni., GEFEN N.E., GARIN N.S., GAPOCHKO K.G.

Immunisation par aérosols par vaccins secs vivants et anatoxines. III. Etude expérimentale de l'efficacité de l'immunisation par aérosols avec des vaccins secs réduits en fines particules (charbon, brucellose, tularémie et peste). *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*. novembre 1959, n° 11, p. 8 à 15.

Immunisation par aérosols avec des vaccins secs vivants et anatoxines. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*. juin 1960, n° 6, p. 7 à 11.

Immunisation par aérosols au moyen de vaccins secs vivants et anatoxines. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*. Octobre 1960, n° 10 p. 44 à 50.

Immunisation par aérosols avec des vaccins vivants secs et anatoxines VII. A propos de l'organisation, des méthodes et techniques d'une immunisation de masse par aérosol d'hommes avec des nébuliseurs de vaccin. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*. septembre 1961, n° 9 p. 3 à 7.

ALEKSANDROV Ni., GEFEN N.E., GARIN N.S., GAPOCHKO K.G.

Immunisation par aérosols avec des vaccins vivants secs et anatoxines. VI. Etudes de la réaction postvaccinale et de l'efficacité immunologique de l'immunisation par aérosols avec des vaccins pulvérisés

(brucellose, tularémie, charbon et peste). *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*. juillet 1961, n° 7 p. 56 à 62.

ANDERSON T.O., RIFF L.J.M., JACKSON G.G.

Immuno-electrophoresis of nasal secretion collected during a common cold : observation which suggest a mechanism of seroimmunity in viral respiratory infection. *The Journal of Immunology*, 1962, **89**, p. 690 à 697.

ANDERSON J.R., HAMER G.H.

L'utilisation de vaccins antigéniques en otorhinolaryngologie. *Laryngoscope*, avril 1963, p. 415 à 423.

BABIK L.

A propos de la fonction de transport de la muqueuse nasale. *Arch. Onr. Nas. Kehlkopfheik*, 5 juillet 1965, p. 384 à 389.

BELLANTI J.A., ARTENSTEIN M.S., BUESCHER E.L.

Characterization of virus neutralizing antibodies in human serum and nasal secretion. *The Journal of Immunology*, mars 1965, **94**, p. 344 à 351.

BEN Z. RAPPAPORT.

Antigen antibody reaction in allergic human tissues. III. Immuno-fluorescent study of allergic nasal mucosa. *Journal of Immunology* p. 792 à 797.

BOER Jean.

Gazette médicale de France, 1957, 2, p. 199 et suivantes.

BORDET J.

Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Masson et Cie, 1939.

BUTLER W.T.

Hemagglutination studies with formalinized erythrocytes. *The Journal of Immunology*. 1963, **90**, p. 662 à 671.

Colloque de Royaumont. *Tolérance acquise et tolérance naturelle à l'égard des substances antigénétiques définies*. Edition du C.N.R.S., Paris 1963.

COHEN G., MIDDLEBROOK.

Bacteriological reviews, 1961, **32**, 3-7.

Cours d'Immunologie générale et de Sérologie de l'Institut Pasteur. Centre de diffusion universitaire, 1965.

DOLL E.R., WALLACE M.G. et MAC COLLON W.H.

Réinfection de poulets revaccinés par la voie O.R.L. avec le virus Br de la maladie de Newcastle. *American Journal Veterinary* 1950, **11**, p. 437 à 440.

DUPERRET A.

A propos du traitement de plusieurs affections O.R.L. par des aérosols de Lantigen B. *Journal de médecine de Bordeaux*, juillet 1964, p. 1 045 à 1 054.

EFREMOVA V.N.

Reactivity and immunological changes in the serum of subjects after aerosol immunization with typhoid monovaccine.

Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii, 1963, 40, 51-57.

EHRENKRANZ N.J.

Nasal injection of experimentally inoculated *Staphylococcus aureus* : evidence for an immune reaction in man. *The Journal of Immunology*, mars 1966, 96, p. 509 à 517.

EWEN (MAC).

Considération sur la vaccinothérapie par la voie buccale. *Journal de médecine de Lyon*, 1955, p. 363 3 371.

EYQUEM A.

Résistance non spécifique. Interférence et implantation bactérienne *Presse médicale*, janvier 1966, 74, p. 251-254.

FASQUELLE et Coll.

Eléments d'Immunologie générale. Masson 1965.

FAZEKAS DE ST GROTH S., DONNELLY M. et GRAHAM DM.

Studies in experimental immunology of influenza pathotopic adjuvants. *Australian Journal of Experimental Biology, Medecin and Sciences*, 1951, 29, 323.

FLOREY H.

General pathology. W.B. Saunders compagny Philadelphia and London 1958.

FONTANGES R.

Immunisation par aérosols. *Revue du corps de santé des armées*, février 1966, p. 123 à 135.

FRANCIS T. et coll.

American journal of Hygien, 1943, 37, 294.

GEFEN N.E.. et GORDON G. Y.A.

Immunisation par aérosols avec des vaccins secs vivants et des anatoxines. V. Changements morphologiques dans la vaccination par aérosols par quelques vaccins réduits en poussière. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*. janvier 1961, n° 1 p. 40 à 46.

GELL P.G.H. and COOMBS R.H.A.

Aspects cliniques de l'Immunologie. Blackwell scientific publications, Oxford 1963.

GRABAR, EYQUEM A.

Edition française de « *Immunologie clinique et expérimentale* », par Miescher et Vorlaeder. 1 vol., Flammarion, Paris, 1959.

HAGIHARA T. et Coll.

Etudes physiopathologiques sur la muqueuse de la membrane bronchique dans l'asthme bronchique avec une référence spéciale vers la capacité d'absorption de radio-isotopes. *Allergie und asthma*, 1965, p. 94 à 104.

HALPERN B.

Antigénicité. Flammarion 1963.

HALPERN B., BIOZZI G. et coll.

Etude quantitative de l'activité granulopexique du système reticulo-endothélial par l'injection intra-veineuse d'encre de Chine chez les diverses espèces animales.

Annales de l'Institut Pasteur, 1951, 80, 584.

HENON M., PELLETIER M. et DELAUNAY A.

Substances bactériennes d'origine tissulaire

1. Pouvoir agglutinant de certains polypeptides basiques. *Revue d'Immunologie et de Thérapie antibactérienne*, 1959, 23, p. 245 et suivantes.

2. Pouvoir opsonisant de certains polypeptides basiques. *Revue d'Immunologie et de Thérapie antibactérienne*, 1959, 23, p. 258 et suivantes.

JONSHON E.P., GROSS W.B.

Vaccination contre la maladie de Newcastle par atomisation ou nébulisation avec le virus BI. *Veterinary Medicine*, 1951, 46, p. 55 à 59.

KOROSTOVTSSEV S.B., ONIKIENKO B.A., KHOKHLOV Li.

Détermination de la ventilation pulmonaire maxima. L'une des méthodes d'étude de l'activité des vaccins vivants réduits en fines particules pour l'immunisation par voie aérienne. *Zhurnal Koeunomedicii*, mars 1960, p. 70-71.

LEE G.C.

Intranasal vaccination with measles virus. *Proceedings of the society for experimental biology and medicin*. Mars 1963, p. 656 à 658.

LEE C.Y.

Intranasal vaccination against measles with attenuated virus. *Acta paediatrica Sinica*, 3, p. 85 à 93, juillet-septembre 1962.

LIACOPOULOS P., STONE S.H., PERRAMANT M.F.

The molecular ratio between « tissular » antibodies and released histamine during the anaphylactic reaction in isolated guinea pig lung preparation. *The Journal of Immunology*, 1963, **91**, p. 348 à 353.

MASLOV A.I., KRIKENKOV G.N.

Immunisation aérienne et réimmunisation avec vaccin vivant de la brucellose par voie aérienne suivant des radiations ionisantes (étude expérimentale). *Zhurnal Koeunomedicii*, février 1961, p. 27 à 31.

MERKLEN F.P., BERTHEAUX P.

Immunologie générale et Immunologie médicale. *Les monographies médicales scientifiques*, Paris 1965.

MUROMTSEV S.N., MAIORAVA G.F., NENASHEV V.P.

Immunisation par inhalation avec le vaccin pertussis dans les expérimentations sur l'animal. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*, février 1962, n° 2, p. 3 à 7.

MUROMTSEV S.N., MAIORAVA G.F., NENASHEV V.P.

Les propriétés réactionnelles et immunogéniques du vaccin pertussis dans l'inhalation par immunisation. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*, avril 1962, n° 4, p. 71 à 76.

MUROMTSEV S.N. et NENASHEV V.P.

Une étude de l'aérosol. IV. Une chambre isolée pour expérimentation pour les immunisations par inhalation. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*, septembre 1961, n° 9, p. 25 à 27.

MUROMTSEV S.N. et NENASHEV V.P.

Méthodes et techniques de l'immunisation par aérosol de l'homme avec des vaccins pulvérisés. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii*, août 1961, n° 8, p. 7 à 12.

NAUMANS H.H.

A propos des antigènes et de la muqueuse nasale (observations au moyen de la fluorescence intranasale microscopique). *Allergie und Asthma*, septembre 1961, p. 249 à 258.

OKUNO Y.

Vaccination with egg passage with measles virus by inhalation. *American journal of diseases of children*, 1962, **103**, 381-384.

PARKS J.J., LEIBOWITZ H.M.I., MAUMENEE A.E.

The effect of route of inoculation upon developpement of antibody in rabbits. *The Journal of Immunology*, 1961, **87**, p. 199 à 204.

PATTERSON R. et SUSZKO I.M.

Passive immun elimination and « in vitro » phagocytosis of antigen, antibody complexes in relation to species origin of antibody. *The Journal of Immunology*, juillet 1966, **97**, p. 138 à 149.

Rôle du système réticulo-endothélial dans l'immunité antibactérienne et anti-humorale. *Editions du C.N.R.S.*, Paris 1963.

ROSE N.R., BONSTEIN H.S., MAZOW J.B., ARBESMAN C.E., WITEBSKY E.
Antigenic properties of human mucous membranes. I. serologic specificity of respiratory mucosa. *The Journal of Immunology*, mai 1965, **94**, p. 741 à 751.

ROUGEUL, MAZOUÉ F., BROSSARD M.G.

Contribution à l'étude d'un pouvoir immunisant non spécifique de lysats de bactéries isolées du nasopharynx. *Annales de Biologie clinique*, (Paris), octobre-décembre 1959, p. 644 à 652.

THONARD J.C., DALBOW M.H.

Local cellular antibodies. I. Plaque formation by sensitized oral mucosal cells from conventional animals. *The journal of immunology*, août 1965, **95**, p. 208 à 213.

TITARENKO I.F.

Observations on experimental group constituted immunization with anatoxin aerosols (tetanus and staphylococcal).

Zhurnal mikrobiologii epidemiologii immunobiologii, 1962, **10**, 8-14.

VITRE J.L.

Contribution à l'étude de la vaccination contre la maladie de Newcastle : souche Hitchener B1 par aérosols. Thèse de médecine vétérinaire, Toulouse 1960, n° 46.

WALSH T.E. et CANNON P.R.

Journal of Immunology, 1936, **31**, 331. *Journal of Immunology*, 1938, **35**, 31.

WILSON G.S., (Sir) MILES A.A.

Principles of bacteriology and immunity (Topley and Wilson's) 5^e édition, 1964, Edward Arnold (Londres).

YAVORDIOS D. et coll. :

Contribution à l'étude de la lyse bactérienne par l'acide amino-acétique. *Compte rendu des séances de la Société de Biologie*, 1965, **159**, 4, 923.

ZANUSSI C., INVERNIZZI F. et MAZZEI D.

Rapporti pre via di introduzione dell' antigene, anticorpi circolanti e reattività cutanea. *Boll. Ist. Sierot. milan.* 1957, **36**, p. 684 à 702.

ZDRODOWSKI M.P. et M^{me} GOURWITCH H.

Sur les mécanismes physiologiques de la production des anticorps. *Revue d'immunologie et de thérapie antibactérienne*, 1961, **25**, p. 23 à 31.

TABLE DES MATIERES

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION	19
--------------------	----

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE IMMUNOLOGIQUE EXPERIMENTALE	27
---	----

CHAPITRE PREMIER : <i>Matériel expérimental</i>	29
---	----

CHAPITRE II : <i>Techniques d'appréciation de l'activité immunologique des antigènes bactériens solubles</i>	33
--	----

A) Techniques d'étude :	33
-------------------------------	----

a) technique d'agglutination ;	33
--------------------------------------	----

b) technique d'hémagglutination ;	33
---	----

c) technique de déviation du complément.	36
---	----

B) Choix des espèces animales :	43
---------------------------------------	----

a) lapin ;	44
------------------	----

b) souris ;	44
-------------------	----

c) homme.	44
----------------	----

CHAPITRE III : <i>Résultats de l'expérimentation immunologique.</i>	45
---	----

A) Appréciation du taux d'anticorps sériques.	45
--	----

a) Chez le lapin.	45
------------------------	----

b) Chez l'homme.	53
-----------------------	----

B) Appréciation de la protection de la souris au cours d'une infection expérimentale.	58
--	----

C) Appréciation de la stimulation de la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial, chez la souris.	67
---	----

TROISIEME PARTIE

<i>ETUDE CLINIQUE</i>	73
CHAPITRE PREMIER : <i>Modalités de l'expérimentation clinique...</i>	75
A) Choix des sujets.	75
B) Matériel expérimental et mode d'administration.	76
CHAPITRE II : <i>Etude analytique des observations cliniques et des résultats expérimentaux.....</i>	77
CHAPITRE III : <i>Discussion de l'étude clinique.</i>	91
CHAPITRE IV : <i>Etudes cliniques statistiques complé- mentaires.....</i>	99
CHAPITRE V : <i>Conclusions générales aux Etudes cliniques.</i>	121
CONCLUSIONS	123
BIBLIOGRAPHIE	125
TABLE DES MATIÈRES	131

